Aus dem Physiologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. E. Bauereisen

SYMPATHISCH-ADRENERGE GEFÄSSAKTIVIERUNG BEI NORMOTONEN UND SPONTAN HYPERTONEN RATTEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER ALTERSABHÄNGIGKEIT

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Michael Fries

aus Obernau am Main

Würzburg, den 29. Mai 1980

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. E. Bauereisen

SYMPATHISCH-ADRENERGE GEFÄSSAKTIVIERUNG BEI NORMOTONEN UND SPONTAN HYPERTONEN RATTEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER ALTERSABHÄNGIGKEIT

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Michael Fries

aus Obernau am Main

Würzburg, den 29. Mai 1980

Referent:	Professor Dr.med. H. Henrich
Korreferent:	Professor Dr.med. E. Bauereisen
Dekan:	Professor Dr.med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Juli 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
EINLEITUNG	1
METHODIK	3
Versuchstiere, Narkose, Präparation	3
Ableitung sympathischer Efferenzen vom Plexus mesentericus	5
Efferente Stimulation des Plexus mesentericus	8
Messung der Gefäßdurchmesser	9
Messung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit in Kapillaren	10
Statistik	11
ERGEBNISSE	12
Ableitung sympathischer Impulsmuster am Plexus mesentericus superior	12
Efferente elektrische Stimulation der Mesenterialgefäße	18
Altersabhängigkeit der sympathisch-adrenergen Aktivierung	27
DISKUSSION	33
ZUSAMMENFASSUNG	55
L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	I-IX

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0036

E I N L E I T U N G

Die essentielle Hypertonie des Menschen und die genetische Hypertonie der Ratte zeichnen sich - zumindest in der stabilen Phase - durch erhöhten peripheren Strömungswiderstand bei unverändertem Herzzeitvolumen aus (vgl. SIEGENTHALER et al., 1973). Dabei könnte eine Verstellung des Sollwertes des integrativ wirksamen Kreislaufzentrums zu höheren Blutdruckwerten wirksam sein, die sich jedoch nicht einfach an der Veränderung bestimmter Parameter im Regelkreis nachweisen ließe. Am Einzelglied im Regelkreis sind ursächliche Veränderung und sekundäre Verstellung schwerlich zu unterscheiden. Im Rahmen einer mikrozirkulatorischen Untersuchung interessiert vor allem das Zusammenwirken des Zentrums mit strukturellen und funktionellen Veränderungen der Widerstandsgefäße in der Kreislaufperipherie. Hierbei können eine Erhöhung des seriellen sowie des parallelen Strömungswiderstandes unterschieden werden. Letzterem würde eine zahlenmäßige Verringerung der Arteriolenverzweigung und damit ein verminderter peripherer Gesamtgefäßquerschnitt zugrunde liegen. Im Sinne eines erhöhten seriellen Widerstandes dagegen könnten ein erhöhter peripherer Sympathikustonus, eine Hypertrophie der Arteriolenmuskulatur oder eine erhöhte Empfindlichkeit der glatten Gefäßmuskelzellen wirksam werden.

Es gibt Hinweise sowohl auf eine Erhöhung des Parallelwiderstands durch Verminderung des Gesamtquerschnitts der kleinen Widerstandsgefäße (HENRICH et al., 1977, 1978) als auch auf ein verstärktes Kontraktionsverhalten dieser Arteriolen bei spontan hypertonen Ratten. Diese Änderung im Kontraktionsverhalten wird von FOLKOW und seinen Mitarbeitern (FOLKOW, 1977; SIVERTSSON, 1970) auf eine erhöhte Reagibilität durch Einengung des Gefäßlumens infolge Mediahypertrophie zurückgeführt. Ebenso gibt es in der

Literatur Befunde, die für eine veränderte Empfindlichkeit der glatten Gefäßmuskelzellen bei physiologischer Aktivierung sprechen (HOLLOWAY und BOHR, 1973; LAIS und BRODY, 1975; HERMSMEYER, 1976; u.a.).

Die genannten Vorstellungen über die Gefäßmechanik beruhen auf in-vitro Untersuchungen von Teilkreisläufen bei stromstärkekonstanter Perfusion oder von Streifenpräparaten meist relativ großer Arterien. In der vorliegenden Arbeit wurde das Reaktionsverhalten der präkapillären Widerstandsgefäße und der nachgeschalteten terminalen Strombahn in vivo untersucht. Hierbei wurden die Gefäße verschiedener Verzweigungsordnung intravitalmikroskopisch beobachtet und bestimmte hämodynamische Parameter quantitativ erfaßt. Bisher gibt es offensichtlich keine experimentellen Befunde in der Literatur über das Reaktionsverhalten der verschiedenen Abschnitte der Mikrozirkulation bei lebenden hypertonen Ratten. Im Mittelpunkt der Fragestellung stand deshalb das Reaktionsverhalten dieser Gefäße unter efferenter elektrischer Stimulation mit Frequenzvariation sowie die zentrale sympathische Regulation dieser Gefäße, die als Impulsfrequenz abgeleitet wurde.

Die vorliegende Untersuchung sollte damit klären, inwieweit ein gesteigerter sympathischer Gefäßtonus auf erhöhter zentraler Aktivierung beruht und inwieweit der glatte Gefäßmuskel als Effektor im Sinne einer erhöhten Reagibilität, Empfindlichkeit oder "Reaktivität" im hypertonen Gefäßsystem antwortet.

M E T H O D I K

Versuchstiere, Narkose

Bei den Versuchen wurden spontan hypertone Ratten (SHR) des Kyoto-Wistarstammes (OKAMOTO u. AOKI, 1963) verglichen mit normotonen Ratten (NR), die aus dem SHR-Stamm abgeleitet worden waren; zum Teil wurden auch normotone Wistar-Kyotoratten (WKY), von denen die SHR ursprünglich abstammen, herangezogen. Es wurden zwei Altersgruppen untersucht: 6 - 8 Wochen als prähypertone Phase und 12 - 16 Wochen als SHR mit manifestem Hochdruck. Männliche und weibliche Tiere waren in allen Versuchsgruppen in etwa ausgewogen. Vor dem Versuch erhielten die Tiere 24 Stunden kein Futter bei freiem Zugang zu Wasser. Zur Narkose fand Chloralose-Urethan Verwendung, in der Dosierung 0,1 g bzw. 0,5 g/kg Körpergewicht in einer i.m. Injektion. Die Kombination beider Anästhetika läßt wegen der Kompensation der Nebenwirkungen die Gefäßdurchmesser weitgehend unbeeinflußt. Nach drei Stunden wurde gegebenenfalls eine kleine Dosis des Narkotikums als Erhaltungsdosis gegeben, so daß eine reflektorische Vasokonstriktion durch flacherwerdende Narkose vermieden wurde.

Präparation

Mit einem Thermokauter wurde die Haut am Hals median gespalten, die Trachea wurde kanüliert und die Atemwege toilettiert. In die rechte A. carotis communis wurde ein Polyäthylenschlauch eingebunden und sofort der Initialblutdruck über einen Statham-Druckwandler gemessen. Für die Okklusionsversuche wurde zusätzlich die A. carotis com. sinistra dargestellt.

Zur Präparation des Plexus mesentericus sup. wurde das Abdomen rechts infrakostal mit einem 2 cm langen Längsschnitt eröffnet. Das freiliegende Dünndarmkonvolut wurde nach unten abgedrängt, der Pl. mesentericus sup. an der A. mesenterica sup. aufgesucht und mit Haken vorsichtig freipräpariert. Die Nervenfasern wurden in eine - bei allen Versuchen gleiche - bipolare Stahlelektrode gelegt, diese zugfrei an der Bauchwand fixiert. Bei den Stimulationsversuchen wurde nun zur Vermeidung rückläufiger zentraler Erregung bzw. retrograder Innervation der Gll. suprarenales (DEAL u. GREEN, 1956) der Nerv proximal der Elektrode durch ein aufgelegtes Phenolkristall ausgeschaltet. Bei der Ableitung von Nervenimpulsmustern hingegen wurde der distale Abschnitt durchtrennt, um eine Miterfassung von Afferenzen zu vermeiden.

Um den Eingangswiderstand der Elektrode zu erhöhen und das Austrocknen des Nerven zu verhindern, wurden Nervenfasern und Elektrodenspitze in mittelvisköses Silikonfett eingebettet. Die Bauchhöhle wurde anschließend durch eine Situationsnaht wieder verschlossen. Bei den Versuchen mit elektrischer Stimulation wurde zusätzlich das Caecum durch einen Paramedianschnitt im linken unteren Quadranten dargestellt.

Nach der Durchtrennung des Pl. mesentericus sup. kam es in allen Fällen zu einer Blutdrucksenkung. Sie war in den verschiedenen Versuchsreihen in etwa konstant und betrug bei SHR 25 %, bei NR 10 % und bei WKY etwa 5 % des mittleren Initialblutdrucks. Während des Versuchs lag der Blutdruck von 12 - 16 Wochen alten SHR in jedem Falle um 25 - 30 % über dem der normotonen Kontrolltiere. Der Initialblutdruck wurde als Charakteristikum der Gruppe angesehen und in den Tabellen zu den Abbildungen angegeben.

Ableitung sympathischer Efferenzen vom Plexus mesentericus

Abb. 1 zeigt, wie Versuchstier, Stathamelement und Vorverstärker in einem Faradaykäfig plaziert waren, um externe Störspannungen auszuschließen. Alle Geräte wurden mit dem Käfig geerdet. Die Elektrode leitete über eine kapazitive Ankopplung die Aktionspotentiale aller in ihrer Nähe liegenden Nervenfasern bipolar ab (zwei Zacken pro Einzelpotential), sie war an den zweikanaligen Vorverstärker angeschlossen, der das Signal an einen Gegentaktverstärker (Viehweger 14 401, Weingarten) weitergab. Dieser konnte so justiert werden, daß Störungen innerhalb des Käfigs (EKG, Muskelpotentiale), die an beiden Elektroden gleichzeitig erschienen, ausgeblendet wurden (Differenz beider Signale gleich null). Verstärkt wurden nur die an den beiden Elektroden mit einer zeitlichen Differenz (Laufzeit) auftretenden Nervenimpulse. Zusätzlich erfolgte eine Frequenzbereichs-

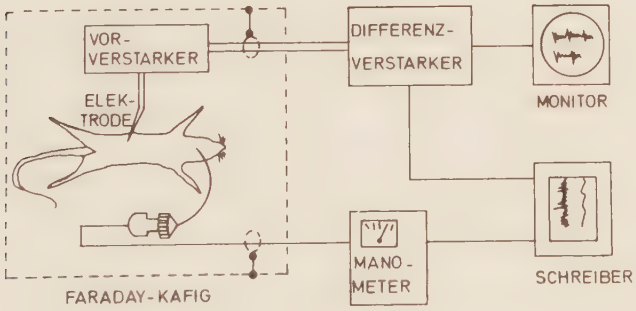


Abb. 1: Versuchsaufbau zur Multifaserableitung vom Plexus mesentericus sup.
Versuchstier, Vorverstärker und Stathamelement sind in einem Faradaykäfig plaziert.

einstellung über Bandfilter (Impulsdauer 80 µs - 4 ms, vgl. PEIPER u. HAUCK, 1961). Das verstärkte Signal wurde auf dem Monitor und synchron zum Puls auf dem Schreiber dargestellt.

In Abb. 2 oben ist die Originalregistrierung einer Ableitung vom Pl. mesentericus in Ruhe wiedergegeben. Man erkennt periodische Blutdruckschwankungen (BAUEREISEN, 1948) und eine respiratorische Gruppierung der nervalen Impulse zum Zeitpunkt des Minimums der atmungsabhängigen Blutdruckschwankung aufgrund einer Modulation durch die Pressorezeptoren (PEIPER u. HAUCK, 1961). Bei Asphyxie (Abb. 2, Mitte) nahmen die Amplitude der Blutdruckschwankungen und die nervale Aktivität zu, eine Dauerentladung mit Verschwinden der respiratorischen Gruppierung trat erst nach dem für die Auswertung gewählten Zeitpunkt bei hochgradiger Erstickung auf.
Der Rauschpegel (Abb. 2 unten) wurde bei gleicher Versuchsanordnung jeweils 45 min nach Tötung des Versuchstieres bestimmt, seine Amplitude galt als Diskriminationsschwelle bei der Auszählung der Impulse. Die Impulsfrequenz wurde durch direktes einseitiges Auszählen der Impulszacken auf den Meßstreifen ermittelt (vgl. Abb. 5), jeweils über 3 Sekunden (entsprechend 30 cm bei einer Registrierungsgeschwindigkeit von 10 cm/s). Je Tier wurden sechs Bestimmungen in Ruhe und je zwei unter Asphyxie und Carotisokklusion durchgeführt, in zwei Meßperioden im Abstand von einer halben Stunde.

Das zeitliche Auflösungsvermögen des Schreibers (Hellige) wurde mit Rechteckimpulsen überprüft, wobei noch bei 80 Hz eine befriedigende Auflösung bei dann allerdings beginnender Amplitudenverminderung festgestellt wurde. - Der Spannungsbereich der abgeleiteten Nervenimpulse lag bei normotonen Tieren um 25 µV, bei SHR um 50 µV.

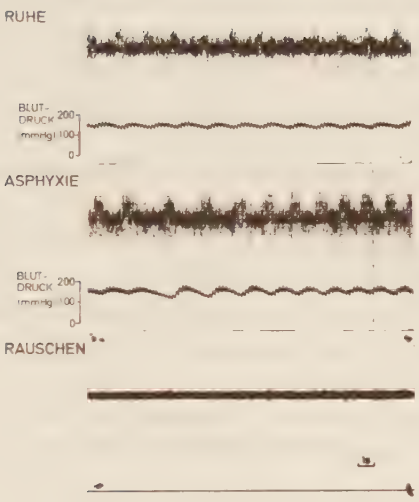


Abb. 2:
Originalregistrierungen einer Multifaserableitung vom Pl. mesentericus sup. (SHR, weiblich, 150 g Körpergewicht, Systemblutdruck 180 mm Hg, Registriergeschwindigkeit 10 mm/s). Bereits in Ruhe atemabhängige Periodik der Impulsmuster mit Verstärkung unter Asphyxie. Ein Vergleich der Ableitung (oben) mit der Rauschregistrierung demonstriert den Rauschabstand.

Bei den Asphyxieversuchen wurde von außen durch das Gitter des Faradaykäfigs ein dicht sitzender Schlauch über die Trachealkanüle geschoben und sofort verschlossen. Nach 20 Sekunden Asphyxiedauer wurden die Impulse über 3 Sekunden ausgezählt. In Vorversuchen war festgestellt worden, daß die Impulsfrequenz zu diesem Zeitpunkt am stärksten erhöht war und kreislaufdepressive Effekte noch nicht auftraten. - Zur Aktivierung der Pressorezeptoren durch Carotisokklusion wurde die linke A. carotis com. in einem am Faradaykäfig fixierten Drahthaken zugfrei mit einem darauf verschieblichen Polyäthylenröhrchen okkludiert. Diese Vorrichtung erlaubte eine Handhabung außerhalb des Käfigs. Die Impulsregistrierung erfolgte jeweils 10 Sekunden nach Beginn der Okklusion über 3 Sekunden (der Zeitpunkt war ermittelt worden wie bei den Asphyxieversuchen). Bei allen Stimulationsversuchen wurde unmittelbar vor der folgenden Kontrollmessung eine Erholungspause von 5 Minuten eingeschaltet.

Efferente Stimulation des Plexus mesentericus

Zur mikroskopischen Beobachtung der mesenterialen Gefäße wurden die Versuchstiere auf eine spezielle Haltevorrichtung auf dem Mikroskoptisch gelegt. Die letzte Ileumschlinge samt Caecum wurden auf einem durchsichtigen Plexiglasblock ausgebreitet, dort temperiert (37°C) und befeuchtet (Tyrode mit 1 % Makrodex, um ein Gewebsödem zu vermeiden). Diese Versuchsanordnung gewährleistete die Beobachtung der Mesenterialplatte mit ihren Gefäßen unter weitgehend physiologischen Bedingungen.

Wie in Abb. 3 ersichtlich ist, war das Mikroskop mit einer Fernsehkette verbunden. Eine simultane Aufzeichnung ermöglichte die nachträgliche quantitative Auswertung der zuvor aufgenommenen Versuche. Während des Experimentes wurde der Blutdruck kontinuierlich kontrol-

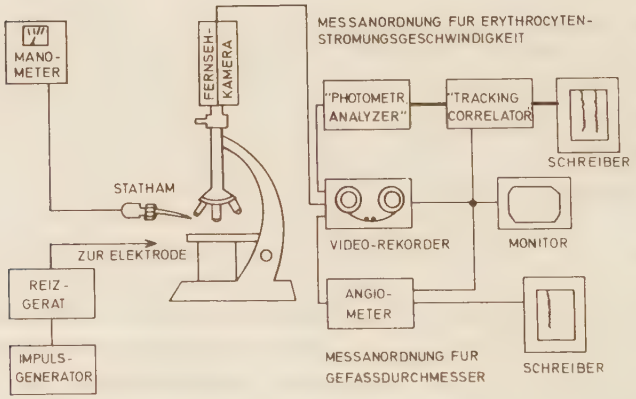


Abb. 3: Blockschema der Versuchsanordnung zur efferenten elektrischen Stimulation des Pl. mesentericus sup. (linke Bildhälfte). Die simultane Aufzeichnung der Gefäßreaktionen mittels Videorekorder ermöglichte eine nachträgliche Bestimmung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit in den Kapillaren sowie eine kontinuierliche Messung der Lumenveränderungen der Gefäße.

liert. Auf diesem Wege war auch eine Kontrolle der Vollständigkeit der Denervation möglich, und eine retrograde Stimulation mit reflektorischen Effekten konnte dadurch vermieden werden.

Stimuliert wurde mit Rechteckimpulsen von 1 ms Dauer in Zweierpotenzen ansteigend von 1 bis 16 Hz bei einer supramaximalen Reizspannung von 10 V. Einflüsse des unterschiedlichen Elektroden-Nervübergangswiderstands (3 - 6 Kiloohm) wurden damit ausgeglichen. Reizgerät und Impulsgenerator stammten von WP-Instruments (Hamden, Conn., USA). Mit jeder Frequenz wurde eine Minute lang stimuliert, die Kontrollintervalle betrugen jeweils mindestens drei Minuten.

Messung der Gefäßdurchmesser

Die Arteriolen und analog die Venolen wurden nach ihrer Verzweigungsordnung unterteilt. Die Segmentarterien (A1) geben große Arteriolen (A2) ab, die meist paarig mit der entsprechenden Venole verlaufen. Von diesem Gefäß entspringen mehrere terminale Arteriolen (A3), aus denen die präkapillären Arteriolen (A4) hervorgehen. - Die Beobachtung der Durchmesserveränderung erfolgte jeweils kurz nach der Abzweigung vom vorgeschalteten Gefäß bzw. bei der A2 nahe dem Mesenterialsegmentrand.

Zur Messung der Gefäßdurchmesser wurde ein von ASSMANN und HENRICH (1977) beschriebenes Videoangiometer benutzt. Zum Gebrauch desselben ist es notwendig, daß die Gefäße (Arteriolen, Venolen) durch optische Rotation auf dem Bildschirm senkrecht eingestellt werden. Das Meßgerät bestimmt in einer vorwählbaren Bildzeile die Helligkeitswerte der Bildpunkte als analoge elektrische Videospannungen. Beim Übergang von der sehr hellen Mesenterialmembran erscheint die dunkle Media des Gefäßes als steiles Spannungsmaximum, ihr folgt ein heller Saum (Intima und Plasmarand) und dann

die ebenfalls dunkle Erythrozytensäule. Das elektrische Spannungsprofil des Gefäßes entspricht also einem Berg mit zwei Randzacken.

Vermöge einer verstellbaren Schwelle kann in der gewählten Bildzeile dieser Spannungsberg herausgeschnitten werden, gleichzeitig erscheint als Kontrolle auf dem Monitor der erfaßte Gefäßabschnitt als eine weiße Linie. Die Dauer des Spannungsberges ist dem Gefäßdurchmesser direkt proportional, sie wird auf einem Schreiber fortlaufend registriert. Die Eichung erfolgt mittels eines Objektmikrometers bei gleicher Meßanordnung (durch Darstellung des Abstands zwischen zwei Marken, im beschriebenen Fall 50 µm, entsprechend dem Bereich der erfaßten Gefäße). Das Gerät folgte den dynamischen Veränderungen des Gefäßdurchmessers sehr gut.

Messung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit in Kapillaren

Zur kontinuierlichen Messung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit wurde ein Velocimeter verwendet. Es arbeitet nach der von WAYLAND u. JOHNSON (1967) beschriebenen Zweischlitzmethode in der Modifikation für Videogebrauch von INTAGLIETTA u. TOMPKINS (INTAGLIETTA et al., 1970). Der "Photometric Analyzer" (PTM, San Diego, Kalifornien, USA) bestimmt in zwei virtuellen Fenstern (entsprechend den Photodioden bei der Zweischlitzmethode), die auf den Bildschirm im Abstand eines Erythrozytendurchmessers gesetzt werden, die Helligkeitsprofile der strömenden Erythrozyten. Die durch einen Erythrozyten bedingte Helligkeitsschwankung wird als Spannungsgipfel gemessen. Der Funktionsbereich des Gerätes ist begrenzt durch die Bildfolgegeschwindigkeit der Fernsehkamera. Dadurch sind Messungen auf Kapillaren beschränkt.

Das zweikanalig verstärkte Signal vom Ausgang des "Photometric Analyzer" wird dem "Tracking Correlator" (PTM, San Diego, USA) zugeleitet. Dieses Gerät bestimmt die zeitliche Verschiebung der gleichartigen Spannungskurven von beiden Fenstern. Als Ausdruck der Passung nach Übereinanderschieben der beiden Kurven, d.h. dem Grad der Korrelation zu einem einzigen Erythrozyten, zeigt der Monitor des Geräts eine nach unten konkave Korrelationskurve, deren Ausprägung über die Gültigkeit der Messung entscheidet.

Der Ausgang des Geräts liefert ein zur Verschiebezeit (= Erythrozytenlaufzeit zwischen den Fenstern) inverses Signal (1/s), das auf einem Schreiber fortlaufend registriert wird. Multipliziert mit dem Fensterabstand (in µm) und einer Konstanten ergibt sich die Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit.

Statistik

Die Unterschiedssignifikanzen der Mittelwerte wurden auf dem Wahrscheinlichkeitsniveau $p < 0{,}05$ mit dem t-Test von Student geprüft.

E R G E B N I S S E

Mikrozirkulatorische Untersuchungen erfassen im wesentlichen Einzelgefäße bzw. begrenzte Gefäßgebiete. Das Verhalten eines Gefäßtypus ergibt sich dabei aus statistischer Summation von einzelnen Gefäßen; die relativ hohen Streuungen der Meßwerte spiegeln den zwangsläufigen Schematismus der Einteilung wider.

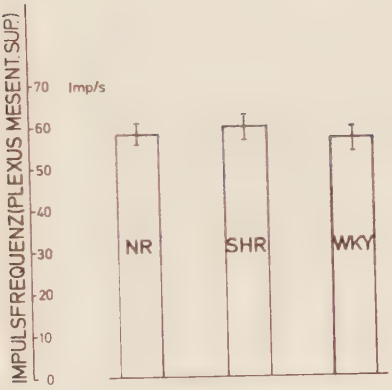
Ein Befund in der Mikrozirkulation kann daher auch einmal im Gegensatz stehen zum makrozirkulatorischen Verhalten kompletter Organkreisläufe, da die den terminalen Gefäßen übergeordneten Strukturen wie die Zahl der Gefäße oder ihre Vermaschung unberücksichtigt bleiben.

Ableitung sympathischer Impulsmuster am Plexus mesentericus superior

1) Vergleich der Sympathikusaktivität unter Ruhebedingungen

Die bei Multifaserableitung am Pl. mesentericus sup. unter Ruhebedingungen gemessene Sympathikusaktivität ist in Abb. 4 vergleichend für spontan hypertone Ratten (SHR) und zwei normotone Kontrollgruppen (NR, WKY) dargestellt. Wie daraus hervorgeht, lag die sympathisch-adrenerge Impulsmusterfrequenz bei SHR mit vollentwickeltem Hochdruck (vgl. Tabelle in Abb. 4) mit 60,2 $\pm$ 4,4 Impulsen/s im gleichen Bereich wie bei den Kontrollen (58,3 $\pm$ 6,7 Imp/s bei NR bzw. 57,0 $\pm$ 3,9 Imp/s bei WKY). Die Mittelwerte waren nicht signifikant verschieden.

Ein Vergleich der Originalregistrierungen von NR und SHR (Abb. 5) könnte den Eindruck höherer Impulsfrequenzen bei SHR erwecken, verifizieren ließ sich jedoch lediglich eine höhere Impulsamplitude bei konstanten Ableit-



$(\bar{x} \pm s_{\bar{x}})$	NR	SHR	WKY
$\bar{P}_{syst}$ (mmHg)	123 ± 5	182 ± 8	116 ± 4
HERZFREQ (min⁻¹)	307 ± 14	302 ± 9	326 ± 11
ALTER (WOCHEN)	14 ± 1	14 ± 1	12 ± 1

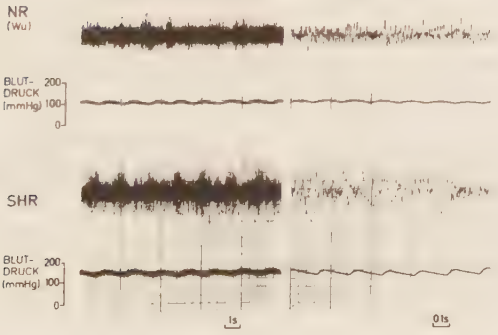
Links: Abb. 4:

Mittlere Impulsfrequenz im Pl. mesentericus sup. von normotonen (NR, WKY, jeweils n = 7) und hypertonen (SHR, n = 8) Ratten in Ruhe.
Weder die abgeleitete Impulsfrequenz noch die Herzfrequenz unterscheiden sich signifikant.

Unten: Abb. 5:

Originalregistrierungen von Impulsmustern des Plexus mesentericus sup. zum Vergleich bei einer normotonen und einer hypertonen Ratte. Eingangsspannungsbereich des Verstärkers jeweils 25 µV. Beachte die unterschiedliche Registriergeschwindigkeit.
Es wird sehr häufig eine höhere Impulsamplitude bei SHR gefunden.

ABLEITUNG SYMPATHISCHER IMPULSE VOM PL.MESENT.SUP
ORIGINALREGISTRIERUNGEN



bedingungen (Amplitudenverhältnis SHR zu NR etwa 4 : 2, SHR zu WKY etwa 4 : 3).

Auch aus der Herzfrequenz (Tabelle in Abb. 4) ließ sich kein sicherer Hinweis auf eine systemisch gesteigerte sympathisch-adrenerge Aktivierung entnehmen. Die Reihe verhielt sich sogar gegenläufig zu Blutdruck und Impulsfrequenz; die Mittelwerte waren voneinander nicht signifikant verschieden.

2) Stimulation durch Asphyxie

Eine asphyxiebedingte Stimulation (Abb. 6, linke Bildhälfte) ergab bei allen Gruppen einen gleichgerichteten, signifikanten Anstieg der sympathischen Impulsfrequenz (NR 7 Imp/s, SHR 8 Imp/s, WKY 7 Imp/s), was durch den parallelen Verlauf der Verbindungslinien in Abb. 6 verdeutlicht wird. Herzfrequenz und Blutdruck wurden in umgekehrter Richtung beeinflußt. Freilich wurden hierbei auch Pressorezeptoren mitstimuliert. Durch die Asphyxie wurde nur eine unspezifische Aktivierung des gesamten autonomen Nervensystems erreicht. Diese Aktivierung wird aus der verstärkten Rhythmik von Impulsmustern und Systemblutdruck im Beispiel der Abb. 2 ersichtlich.

3) Aktivierung durch Entlastung der Pressorezeptoren

Blutdrucksenkung im Bereich der Pressorezeptoren führt zu einer verminderten Hemmung der Kreislaufzentren und zu vermehrter Aktivierung des sympathischen Vasokonstriktorentonus. Die Zunahme der abgeleiteten Impulsfrequenz (Abb. 6, rechte Bildhälfte) war bei SHR und NR diskret und nur in der Tendenz feststellbar, bei WKY nahm sie sogar leicht ab. Der Blutdruck stieg dagegen um 6 - 8 % an, die Herzfrequenz blieb nahezu konstant.

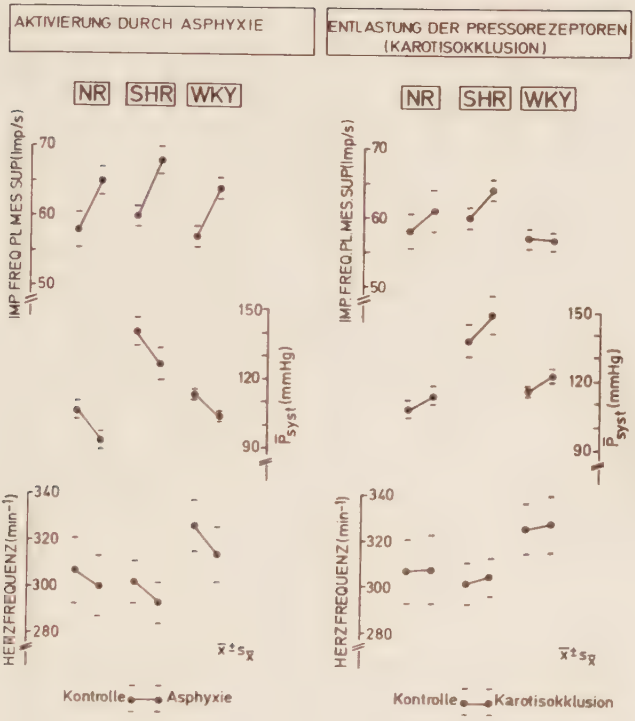


Abb. 6: Impulsfrequenz im Pl. mesentericus sup., Blutdruck und Herzfrequenz bei normotonen (NR, WKY) und hypertonen Ratten (SHR) unter Aktivierung durch Asphyxie (links) bzw. einseitige Carotisokklusion.
Das Reaktionsverhalten der hypertonen Ratten läßt keinen Unterschied zu normotonen Tieren erkennen.

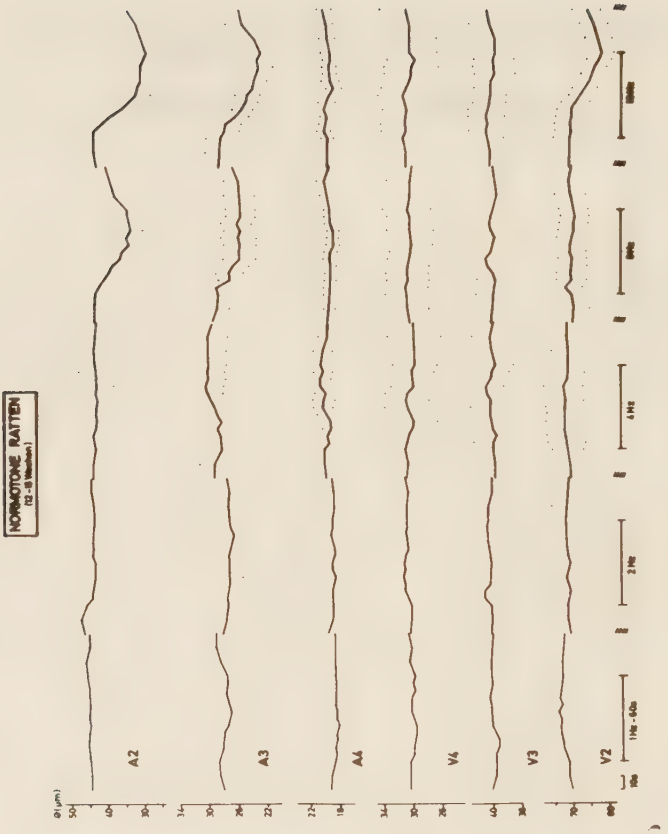


Abb. 7: Durchmessermittelwertsprofile ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) von Arteriolen und Venolen (n mindestens 7) unter efferenter Stimulation des Pl. mesentericus sup. mit ansteigender Reizfrequenz bei normotonen (Abb. linke Seite) und spontan hypertonen Ratten (Abb. auf der rechten Seite).

Erkennbar ist die Frequenzabhängigkeit der Kontraktionsstärke, ihre Verminderung peripherwärts und die Verschiebung der Reizantwort zu niedrigeren Reizfrequenzen bei spontan hypertonen Ratten.

Efferente elektrische Stimulation der Mesenterialgefäße

1) Gefäßdurchmesser als Funktion der Reizfrequenz

Einen Überblick über den Ablauf der Gefäßreaktionen unter sympathisch-adrenerger Stimulation geben die Mittelwertsprofilkurven der Abb. 7. Aufgetragen sind die gemittelten Absolutdurchmesser mit Streuung aller erfaßten Gefäße einer Gruppe in ihrem zeitlichen Verlauf während der efferenten Reizung mit aufsteigenden Impulsfrequenzen, jeweils zusammen mit einem kurzen Abschnitt der Kontrollphase vor und nach der Stimulation. Dieses Versuchsprotokoll läßt bereits die Grundzüge der Arteriolenreaktion erkennen: die Frequenzabhängigkeit der Vasokonstriktion, ihre Abnahme mit kleinerem Gefäßradius peripherwärts und die stärkere Vasokonstriktion bei SHR.

Verhalten der Arteriolen

Die unterschiedliche Reaktion bei SHR und NR wird durch die Abb. 8 verdeutlicht. Die Maxima der Vasokonstriktionen sind als Funktion der Reizfrequenz in halblogarithmischer Darstellung wiedergegeben. Sie erscheinen als Prozentangabe der maximalen Durchmesserabnahme während der Stimulation bezogen auf den Kontrolldurchmesser, um den Einfluß unterschiedlicher Gefäßausgangsdurchmesser auszuschließen. Der Kontrolldurchmesser wurde bestimmt als Mittel von insgesamt zwölf Meßwerten der kontinuierlichen Gefäßdurchmesserregistrierung eine Minute lang vor der Stimulation und nochmals, nachdem sich das Gefäß erholt hatte. Ein derartiges Vorgehen sollte den Einfluß von spontanen Tonusänderungen der glatten Muskelzellen auf den berechneten maximalen Reizerfolg zurückdrängen.

Das Diagramm (Abb. 8) zeigt, daß die Maximalwerte der Konstriktion bei SHR für alle berücksichtigten Reizfrequenzen höher lagen als bei NR. Bei großen Arteriolen (A2)

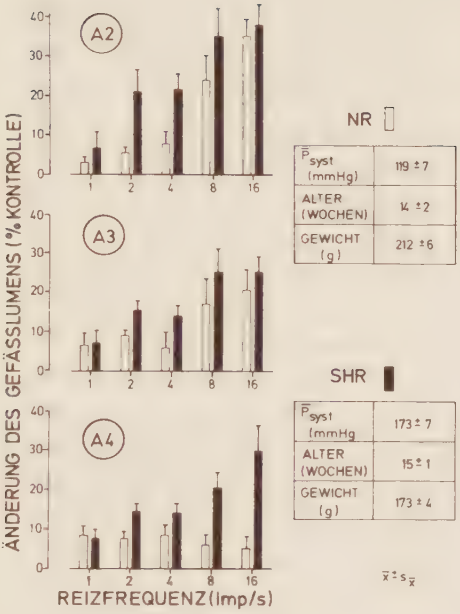


Abb. 8:

Maximale Abnahme der Gefäßinnendurchmesser (bezogen auf den Kontrolldurchmesser = 100 %, Mittelwerte der Kontrolldurchmesser siehe Tab. unten) in großen (A2), terminalen (A3) und präkapillären (A4) Arteriolen.
Die Arteriolen von SHR kontrahieren sich bei allen Reizfrequenzen stärker als die von NR. Die A4-Gefäße von SHR zeigen eine deutliche frequenzabhängige Reizantwort im Gegensatz zu den entsprechenden Gefäßen (A4) von NR.

	A2	A3	A4	12-16 WOCHEN
KONTROLL-DURCHMESSER (µm)	42.5 ± 0.3	28.1 ± 0.1	19.2 ± 0.1	NR
	34.8 ± 0.2	24.7 ± 0.1	17.8 ± 0.2	SHR

war der Unterschied signifikant für $p < 0,01$ bei 2 und 4 Hz, bei terminalen Arteriolen (A3) für $p < 0,025$ bei 2 Hz. Die Mittelwerte bei 1, 8 und 16 Hz sind nicht signifikant verschieden. Dieses Verhalten entspricht einem nach links verschobenen Verlauf der Reizfrequenz-Antwortkurve bei spontan hypertonen Ratten.

Ganz anders verhielten sich die präkapillären Arteriolen (A4). Hier wurde bei normotonen Ratten keine Frequenzabhängigkeit gefunden, hingegen bei spontan hypertonen; diese wiesen eine signifikante Erhöhung der maximalen Vasokonstriktion im Ausmaß p mindestens $< 0,01$ bei 2, 8 und 16 Hz auf.

Als weiterer Befund ergab sich eine Abnahme der "Reaktivität", d.h. der Kontraktionsmaxima bei hohen Reizfrequenzen zur Peripherie hin. Dabei erreichten bei spontan hypertonen Ratten die terminalen und präkapillären Arteriolen (A3 und A4) ein gleichhohes Niveau, während normotone Ratten (NR) im Bereich der präkapillären Arteriolen keine frequenzabhängige Reaktion mehr zeigten.

Verhalten der Venolen

Die Venolen (Abb. 7, untere Hälfte) wiesen keine reizfrequenzabhängige, stimulationsbedingte Veränderung in ihrer Weite auf; sie gaben eher passive, stromvolumenabhängige Durchmesserschwankungen zu erkennen. Nur die großen Venolen (V2) kontrahierten sich isoliert bei einer Reizfrequenz von 16 Hz. Diese Kontraktion verlief langsam im Gegensatz zu Durchmesserschwankungen bei kleinen Venolen und stetig bis zum Ende der Stimulation. Die Kontraktionsmaxima wurden wie bei den Arteriolen als Prozentwerte der Kontrolle berechnet. Es ergab sich für NR mit $12,9 \pm 4,3$ % der Kontrolle eine stärkere Konstriktion als für SHR mit $4,4 \pm 1,6$ % der Kontrolle (jeweils $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$). Diese Mittelwerte unterscheiden sich signifikant zu $p < 0,025$. Der

von der Stimulation scheinbar unbeeinflußte Verlauf der Mittelwertsprofilkurve in Abb. 7 beruht auf Interferenz: durch ihren unterschiedlichen zeitlichen Verlauf löschen sich die einzelnen Kontraktionskurven aus.

Offensichtlich reagieren die kleinen postkapillären Venolen nur indirekt, die großen Venolen dagegen kontrahieren sich reizfrequenzabhängig.

Gefäßwiderstand bei der Arteriolenkonstriktion

In der Literatur geben Untersuchungen des vaskulären Kontraktionsverhaltens bei spontan hypertonen Ratten gewöhnlich stimulusabhängige Widerstandsänderungen als Druckänderung bei stromstärkekonstanter Perfusion an; sie werden meist an isolierten Organkreisläufen durchgeführt. Um einen Vergleich mit diesen Daten zu ermöglichen, wurde die frequenzabhängige Durchmesserabnahme von großen Arteriolen (A2) bei SHR und NR über die Hagen-Poiseuillesche Gleichung in Widerstandsänderungen umgerechnet. Als Bezugswert (relativer Widerstand = 1) dienten die Kontrollmeßwerte; Viskositätsänderungen blieben unberücksichtigt.

Die Reizfrequenz-Antwortkurven durch die so errechneten Punkte (Abb. 9) zeigten eine Linksverschiebung bei spontan hypertonen gegenüber normotonen Ratten, im steilsten Bereich etwa um eine Zweierpotenz. Weiterhin erreichten SHR eine höhere Maximalkonstriktion als NR; diese Erhöhung war allerdings nicht signifikant und aufgrund der hier verwendeten Methodik nicht so ausgeprägt wie bei einer Noradrenalin-Dosis-Wirkungskurve.

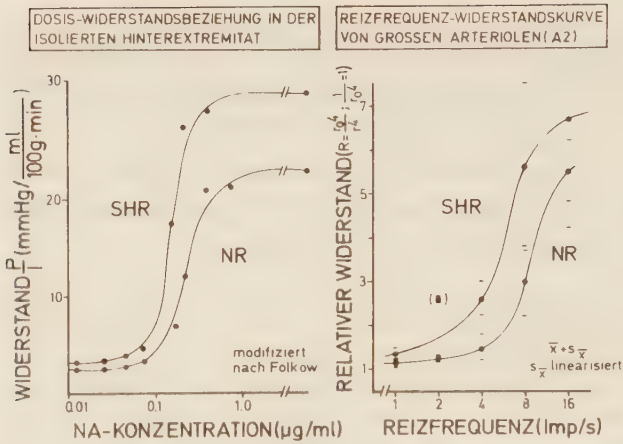


Abb. 9: Links: Dosiswiderstandskurve eines isolierten Teilkreislaufs unter stromstärkekonstanter Perfusion.
Rechts: Relativer Strömungswiderstand (Kontrolle = 1) von großen Arteriolen (A2) unter frequenzvarianter efferenter Stimulation. Berechnung nach der Hagen-Poiseuilleschen Gleichung aus den Durchmesserveränderungen.
Große Arteriolen (A2) hypertoner Ratten zeigen in vivo eine Linksverschiebung der Reizfrequenz-Widerstandskurve, während die Noradrenalin-Dosis-Wirkungskurve an der Hinterextremität eine Versteilerung und eine Erhöhung der Maximalreaktion bei SHR aufweist.

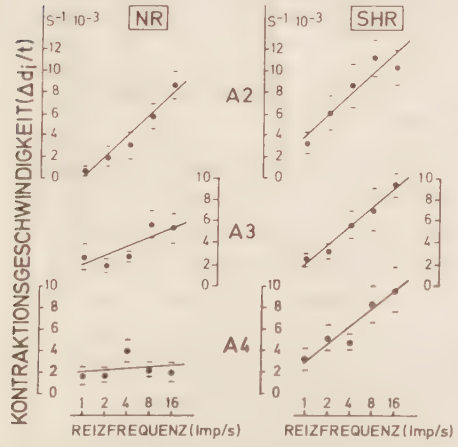
2) Vaskuläre Kontraktionsgeschwindigkeit

Während die "Reaktivitätskurve" (Abb. 8) nur einen Überblick über das Kontraktionsverhalten der Arteriolen als Summe zahlreicher Faktoren gibt, stellt die Kontraktionsgeschwindigkeit einen dynamischen Parameter dar, der bei der Betrachtung in vivo längenbezogen ist. Unabhängig von hypertrophischen Prozessen der Media läßt sie Rückschlüsse auf Vorgänge an der einzelnen Muskelzelle zu, wobei die Kontraktionsgeschwindigkeit Erregung und Erregungs-

kopplung als bestimmende Größen der Kontraktilität charakterisiert.

Die Kontraktionsgeschwindigkeit wurde errechnet aus dem Quotienten von metrischer Konstriktion (Ausgangsdurchmesser - Minimaldurchmesser) und der Zeit bis zum Kontraktionsmaximum. Wegen der unterschiedlichen Ausgangsdurchmesser wurde der erhaltene Wert durch den jeweiligen Ausgangsdurchmesser dividiert und damit normalisiert. Abb. 10 zeigt die so berechneten Kontraktionsgeschwindigkeiten, gemittelt mit Streuung als Funktion der Reizfrequenz in halblogarithmischer Darstellung; ihre Lage wurde durch Regressionsgeraden angegeben.

Bei spontan hypertonen Ratten war auffällig der bis in die Peripherie hin parallele reizabhängige Anstieg mit nahezu gleichen Regressionskoeffizienten bei A2-, A3- und A4-Gefäßen. Bei normotonen Ratten nahm die Steilheit der Kennlinien kapillarwärts ab.



$\bar{P}_{syst}$ (mmHg)	119 ± 7	173 ± 7
ALTER (Wochen)	14 ± 1	15 ± 1

$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

Abb. 10:
Arterioläre Kontraktionsgeschwindigkeit (relative Durchmesserabnahme pro Zeiteinheit, bezogen auf die Kontrolle) in Abhängigkeit von der Reizfrequenz und der Verzweigungsordnung bei normotonen (links) und hypertonen Ratten (rechts).
Die Frequenzabhängigkeit der arteriolären Kontraktionsgeschwindigkeit ist bei SHR in allen Gefäßen gleich ausgeprägt, während sie bei normotonen Tieren erwartungsgemäß peripherwärts abnimmt.

Die Geraden der großen Arteriolen (A2) von NR und SHR zeigten Parallelität, sie reagierten auf Verdoppelung der Reizfrequenz mit gleicher Erhöhung der Kontraktionsgeschwindigkeit. Dabei lag jedoch die Kurve bei SHR auf einem wesentlich höheren Niveau ($a = 0,1$ bei NR bzw. $a = 3,9$ bei SHR); die Mittelwerte bei 1, 2, 4 und 8 Hz waren bei spontan hypertonen Ratten signifikant erhöht ($p < 0,025$). Dies könnte auf eine verstärkte Aktivierung des kontraktilen Apparats bei spontan hypertonen Ratten hindeuten, was unten zu diskutieren sein wird.

Die kleinen Arteriolen (A3 und A4) bei SHR unterschieden sich in ihrem basalen Niveau der Kontraktionsgeschwindigkeit (entsprechend dem a der Regressionsgeraden) nicht von NR, wiesen jedoch eine höhere Steigung mit zunehmender Reizfrequenz auf. Signifikant erhöht waren bei A3-Gefäßen die Reizantworten bei 4 und 16 Hz (p mindestens $< 0,05$) bzw. bei A4-Gefäßen bei 2 Hz ($p < 0,025$), 8 und 16 Hz ($p < 0,005$). Präkapilläre Arteriolen (A4) von normotonen Ratten zeigten keine Reizabhängigkeit der Kontraktionsgeschwindigkeit.

3) Frequenzabhängigkeit der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit in Kapillaren

In Abb. 11 ist in Analogie zu Abb. 4 die gemittelte Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit (ESG) in Kapillaren aller Versuchsgruppen während der Stimulation mit ansteigenden Reizfrequenzen wiedergegeben. Deutlich ist, daß spontan hypertone Ratten ihr Strömungsminimum schon bei niedrigeren Reizfrequenzen (4 Hz) erreichten als normotone Tiere (16 Hz). Bei NR kam es bei 4 Hz in 5 von 12 Kapillaren zu einer initialen ESG-Abnahme, sodann zu einer Escape-Reaktion, d.h. einem Anstieg der ESG über den Ausgangswert. Die Regel war ein Anfangsgipfel kurz nach Beginn der Reizung und dann eine absinkende ESG.

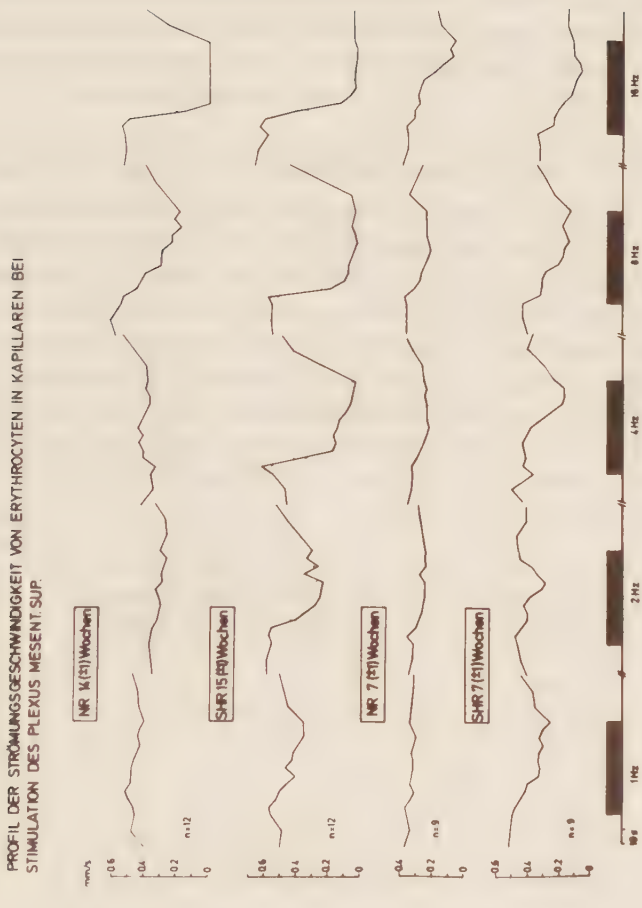
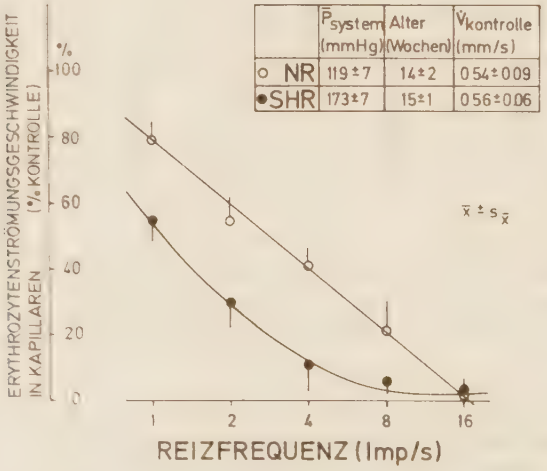


Abb. 11: Mittelwertsprofilkurven der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit in Kapillaren normotoner und hypertoner Ratten unter efferenter elektrischer Stimulation mit ansteigender Impulsfrequenz.
15 Wochen alte SHR reagieren schon bei niedrigeren Reizfrequenzen als NR; bei prähypertonen Tieren wird dieses Verhalten schon in der Tendenz sichtbar.

Dieser Escape-Effekt trat gehäuft nur bei 4 Hz auf und auch da nur bei normotonen Ratten. Bei 8 und 16 Hz zeigten alle Kapillaren einen gleichgerichteten Reizerfolg im Sinne einer Verminderung der ESG ohne Escape-Reaktion.

Die Minima der ESG wurden als Prozentwerte der Kontrolle gemittelt. Als Kontrolle wurden die Mittel von insgesamt 24 Meßwerten über jeweils 2 min vor der Stimulation und poststimulatorisch nach wiedererreichter Stabilisierung herangezogen. Die Kurven der ESG-Minima (Abb. 12) zeigen, wie schon die Konstriktionsmaxima der Arteriolen, eine linksverschiebung der Reizfrequenz-Antwortkurve bei SHR; signifikant ($p < 0{,}01$) verschieden sind die Mittelwerte bei 1, 2 und 4 Hz. Die Strömungsminima, d.h. die maximalen Reizerfolge bei höheren Reizfrequenzen sind nicht signifikant verschieden. Ein völliger Stillstand des Kapillar-



	$\bar{P}_{system}$ (mmHg)	Alter (Wochen)	$\bar{V}_{kontrolle}$ (mm/s)
○ NR	119±7	14±2	0.54±0.09
● SHR	173±7	15±1	0.56±0.06

Abb. 12: Strömungsgeschwindigkeit von Erythrozyten in Kapillaren als Funktion der Reizfrequenz (Minima bezogen auf Kontrolle = 100 %). Deutlich erkennbar ist die Linksverschiebung der Kurve bei SHR, wo bereits bei 4 Hz die Kapillardurchströmung sistiert.

flusses bei 16 Hz wurde bei normotonen Ratten in allen 12 gemessenen Kapillaren, bei SHR in 10 von 12 Fällen festgestellt.

Altersabhängigkeit der sympathisch-adrenergen Aktivierung

Bei allen bisher beschriebenen Versuchen hatten die Tiere ein Alter von 12 - 16 Wochen, in dem spontan hypertone Ratten einen manifesten Hochdruck entwickelt hatten. Die im folgenden zu beschreibenden Experimente wurden mit 6 - 8 Wochen alten Tieren durchgeführt. In diesem Alter befinden sich die SHR noch im prähypertonen Stadium, ihr Blutdruck ist von normotonen Kontrolltieren gleichen Alters noch nicht verschieden.

1) Sympathische Impulsrate im Plexus mesentericus sup.

Tab. 1 gibt die Impulsrate im Pl. mesentericus in Ruhe wieder. Es bestand kein wesentlicher Unterschied zwischen allen drei 6 - 8 Wochen alten Versuchstiergruppen.

ABLEITUNG VOM PLEXUS MESENTERICUS SUPERIOR			
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	NR	SHR	WKY
IMPULSFREQ(Imp/s)	55.5 ± 1.3	60.6 ± 0.8	58.3 ± 1.5
$\bar{P}_{syt}$ (mmHg)	113 ± 3	122 ± 5	117 ± 4
HERZFREQ(min^{-1})	306 ± 13	302 ± 13	335 ± 12
ALTER(WOCHEN)	7 ± 1	7 ± 1	8 ± 1

Tab. 1: Impulsfrequenz im Pl. mesent. sup. bei Multifaserableitung von normotonen (NR, WKY) und prähypertonen Ratten (SHR), Alter jeweils 6 - 8 Wochen.
Nervale Impulsfrequenz wie auch Herzfrequenz geben keinen Hinweis auf eine gesteigerte sympathische Aktivität bei prähypertonen Ratten.

Die Impulsfrequenz lag im gleichen Bereich wie bei den Tieren der höheren Altersgruppe (vgl. Abb. 4). Die maximale Impulsamplitude war bei allen erfaßten Gruppen gleich.

2) Vergleichende Messung von Arteriolendurchmessern

Hier wurden wieder die Kontraktionsmaxima als kennzeichnende Meßgröße der Arteriolenkonstriktion errechnet, wie

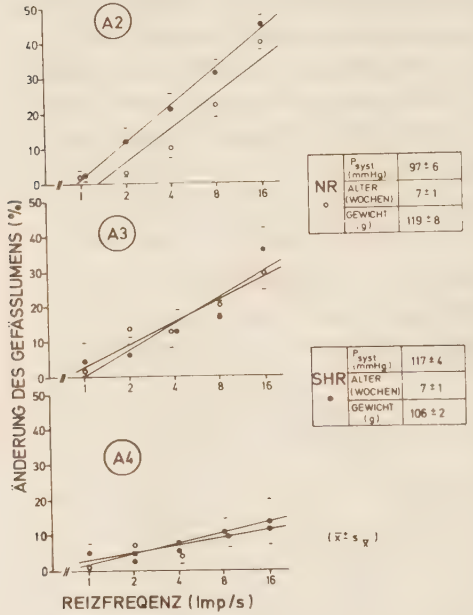


Abb. 13:

Prozentuale Änderung des Gefäßlumens bei großen (A2), terminalen (A3) und präkapillären (A4) Arteriolen unter frequenzvarianter Stimulation bei normotonen (NR) und prähypertonen Ratten (SHR). Die absoluten Kontrolldurchmesser der untersuchten Arteriolen und die Korrelationskoeffizienten der errechneten Geraden sind in der Tabelle unten gesondert angegeben.
Nur bei großen Arteriolen (A2) besteht eine tendenzielle Reaktivitätserhöhung.

	A2	A3	A4	6-8 WOCHEN
KONTROLL-DURCHMESSER (µm)	34.2 ± 0.3	20.0 ± 0.2	13.2 ± 0.2	NR
	31.7 ± 0.4	24.8 ± 0.2	14.9 ± 0.4	SHR
KORRELATIONS-KOEFFIZIENT -r-	0.95	0.96	0.91	NR
	1.0	0.93	0.87	SHR

es weiter oben zu Abb. 9 beschrieben wurde. Die erhaltenen Mittelwerte sind in Abb. 13 aufgetragen und in ihrer Lage durch Regressionsgeraden charakterisiert (Tabelle zu Abb. 13).

Die Mittelwerte der Maxima bei A3- und A4-Gefäßen waren nicht signifikant verschieden, die Regressionsgeraden fielen annähernd zusammen. Bei großen Arteriolen (A2) fand sich lediglich bei 4 Hz Reizfrequenz eine signifikante ($p < 0,05$) Erhöhung bei prähypertonen Ratten, die Werte bei Reizfrequenzen von 2, 8 und 16 Hz lagen im Grenzbereich der Signifikanz. Die berechneten Geraden bei diesen A2-Gefäßen könnten auf eine Erhöhung der Reaktivität bei prähypertonen Ratten (SHR) im Alter von 7 ± 1 Wochen hinweisen.

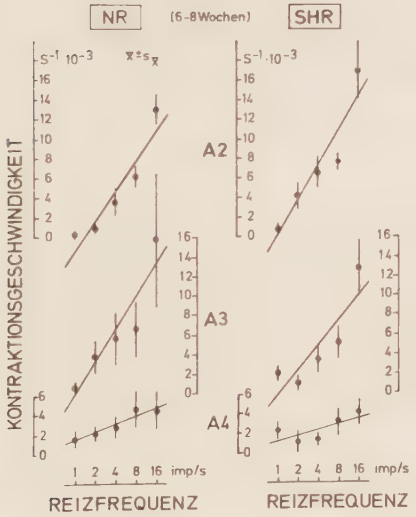


Abb. 14:

Kontraktionsgeschwindigkeit der Arteriolen als Funktion der Reizfrequenz in verschiedenen Arteriolenabschnitten bei NR und SHR (vgl. auch Abb. 12).

Die arterioläre Kontraktionsgeschwindigkeit weist keinen signifikanten Unterschied bei jungen normotonen bzw. prähypertonen Ratten auf.

Abb. 14 wurde in gleicher Weise erstellt wie Abb. 10, mit den an 6 - 8 Wochen alten Tieren erhaltenen Daten. Die Re-

gressionsgeraden bei prähypertonen und normotonen Ratten unterschieden sich praktisch nicht. Lediglich bei 2 Hz war bei großen Arteriolen (A2) von SHR eine Erhöhung der Kontraktionsgeschwindigkeit festzustellen.

3) Bestimmung der "Schwellenempfindlichkeit" von Arteriolen

Bei Dosis-Wirkungskurven von Sympathomimetika erfaßt man die Verschiedenheit der Empfindlichkeit durch den Abstand der Kurven in ihrem steilsten Bereich, wobei Parallelität vorausgesetzt wird. Um ein Maß für den Unterschied der Empfindlichkeit bei Reizfrequenz-Antwortkurven zu erhalten, wurden Schwellenwerte benutzt. Zum Vergleich mit Untersuchungen von FOLKOW und anderen, die ausgehend von maximaler pharmakologischer Vasodilatation die Reizschwelle bei 25 % Widerstandserhöhung messen, wurde bei den vorliegenden Untersuchungen die "Schwellenempfindlichkeit" bei 6 % Vasokonstriktion, bezogen auf den Gefäßdurchmesser nach Denervierung, bestimmt. Die angeführten numerischen Werte folgen in etwa der Hagen-Poiseuilleschen Gleichung, wobei eine Widerstandserhöhung in der 4. Potenz zur Durchmesserverengung steht.

Tab. 2 zeigt, daß sich beide Gruppen im Alter von 6 - 8 Wochen bezüglich der so berechneten "Schwellenempfindlichkeit" nicht unterschieden, außer tendenziell bei A2-Gefäßen. Demgegenüber wiesen die spontan hypertonen Ratten mit manifestem Hochdruck (12 - 16 Wochen) beim Vergleich zur normotonen Kontrollgruppe eine Erniedrigung der Schwelle um eine Zweierpotenz auf.

REIZSCHWELLE UND ALTERSABHÄNGIGKEIT

ALTERSGRUPPE		12-16 WOCHEN			6-8 WOCHEN		
ARTERIOLENTYP		A2	A3	A4	A2	A3	A4
SCHWELLE (Imp/s)	NR	1.86	1.32	/	1.99	1 53	2 76
	SHR	0.75	0.72	0.85	134	1.71	2.64

Tab. 2: Errechnete "Schwellenempfindlichkeit" der Gefäßreaktion hypertoner und prähypertoner Ratten und der entsprechenden Kontrollgruppen bei efferenter elektrischer Stimulation. Zur Ermittlung vgl. Text.
Bei hypertonen SHR besteht eine deutliche Erniedrigung der Schwelle, nicht hingegen bei prähypertonen SHR, jeweils im Vergleich zur Kontrollgruppe. Wegen der fehlenden Gefäßreagibilität der präkapillären Arteriolen (A4) bei NR war dort eine Schwellenwertbestimmung nicht möglich.

4) Messung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit in den Kapillaren

Tab. 3 zeigt die Minima der kapillären Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit während der Stimulation mit ansteigenden Reizfrequenzen (die Werte wurden normalisiert und gemittelt entsprechend Abb. 12). Ein signifikanter Unterschied ($p < 0{,}025$) bestand lediglich bei 8 Hz. Ähnlich dem Befund bei großen Arteriolen (A2) ergab sich insgesamt eine trendmäßig stärkere Herabsetzung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit in den Kapillaren bei prähypertonen Ratten (SHR) unter Stimulation.

ERYTHROCYTENSTRÖMUNGSGESCHWINDIGKEIT IN KAPILLAREN	REIZFREQUENZ (Imp/s) 1	2	4	8	16	$v_{KONTROLL}$ (mm/s)	ALTER 6-8 WOCHEN
%KONTROLLE	71.3 ±5.0	65.3 ±8.9	53.1 ±14.6	53.5 ±12.5	5.3 ±5.3	0.35 ±0.03	NR
%KONTROLLE	50.4 ±15.8	46.7 ±11.6	38.9 ±13.0	20.5 ±8.7	10.7 ±5.6	0.40 ±0.07	SHR
p <	n.s.	n.s.	n.s.	0.025	n.s.	n.s.	$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$

Tab. 3: Prozentuale Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit in Kapillaren unter frequenzvarianter efferenter elektrischer Stimulation bei normotonen und prähypertonen (SHR) Ratten. Die Herabsetzung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit in Kapillaren war bei prähypertonen SHR lediglich in der Tendenz stärker.

Die Profilkurven der Abb. 11 (unten) veranschaulichen diese Feststellungen. SHR reagierten deutlicher und bei niedrigeren Reizfrequenzen als NR mit einer Herabsetzung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit. Auffallende Unterschiede wurden beim Vergleich mit der Reizantwort und der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit bei älteren Tieren offenbar (Abb. 11, oben). Trotz der erhöhten Reagibilität der Arteriolen bei jüngeren Tieren (vgl. Abschnitt 2) wurde die Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit in den Kapillaren selbst bei hohen Reizfrequenzen nicht so stark eingeschränkt wie bei den Tieren der höheren Altersgruppe.

D I S K U S S I O N

Experimentelle und humanpathologische Hochdruckformen haben zur Ausklammerung einer Anzahl sekundärer Krankheitsbilder geführt, deren Pathogenese jedoch nur teilweise mit der essentiellen Hypertonie übereinstimmte. Diese vielfältigen Komponenten, von denen jede für sich die essentielle Hypertonie nicht erklären kann, und die Tatsache der polygenetischen Vererbung haben PAGE (1974) zu der Mosaiktheorie der essentiellen Hypertonie geführt. Veränderungen zentraler Regelmechanismen mit nervaler oder humoraler Informationsübertragung sind dabei ebenso im Spiel wie Veränderungen der Effektoren: So führen Änderungen des Herzzeitvolumens oder der Gefäßdimensionen zu Umstellungen in der Hämodynamik; Änderungen in den physikalischen Eigenschaften des Blutes, der Gefäßwände oder des Gewebes induzieren entsprechende Fehlregulationen. In multifaktoriellem Zusammenwirken dieser Komponenten entsteht das Syndrom "essentielle Hypertonie". Dahinter steht das Bestreben des Organismus, in jedem Falle die Versorgung des Gewebes funktionsangepaßt zu gewährleisten.

Ratten eignen sich für Untersuchungen in der Hypertonieforschung aufgrund der gegenüber menschlichen Populationen zur Verfügung stehenden homogenen Grundgesamtheiten, der Existenz genetisch ähnlicher normotoner Vergleichsgruppen und wegen der Verfügbarkeit für experimentelle Untersuchungen der Mikrozirkulation. Hypertoniebedingte Veränderungen des terminalen Stromgebiets sind am menschlichen Augenhintergrund lange bekannt. Ohne daß die Übereinstimmung der menschlichen essentiellen mit der tierischen genetisch bedingten Hypertonie präjudiziert werden muß, können doch Untersuchungen am Tiermodell grundsätzliche Erkenntnisse zu dem Krankheitsbild erbringen.

Das zentrale Symptom der Hypertonie ist der erhöhte Blutdruck, der während der Nervenpräparation im Experiment bei allen Versuchstieren abfiel. Erfahrungsgemäß geschieht das nicht, wenn der Plexus mesentericus nicht mechanisch beansprucht wird. Ein derartiges Verhalten des Systemblutdrucks wird auch von anderen Autoren berichtet (RUSHMER et al., 1962; LAIS et al., 1974, 1975). IRIUCHIJIMA (1973 b) findet ebenfalls eine prozentual stärkere Blutdrucksenkung bei SHR und führt diese Blutdrucksenkung auf den Ausfall eines zuvor erhöhten Vasokonstriktorentonus zurück. Gegen eine histaminerge Vasodilatation spricht die systemische Auswirkung und das lange Persistieren. Möglicherweise ist auch eine Irritation von afferenten Fasern an der Durchtrennungsstelle verantwortlich für die beobachtete Blutdrucksenkung.

Trotz der besagten Blutdrucksenkung lag der Blutdruck bei den spontan hypertonen Ratten während des Versuchs signifikant (um 25 - 30 %) über dem der normotonen Kontrolltiere. Der Einfluß der Narkose auf dieses Phänomen ist schwerlich zu beurteilen. Die erfaßbaren Auswirkungen der angewandten Narkose auf den Gefäßtonus und den Systemblutdruck wurden in der Methodik angeführt.

Bei den in der Literatur vorliegenden Untersuchungen über die nervale Regelung des Gefäßtonus bei spontan hypertonen und normotonen Ratten sind die Autoren je nach der angewandten Methodik und der Art des abgeleiteten Nerven zu unterschiedlichen Ergebnissen gelangt. Generell lassen sich direkte (Multifaser-) und indirekte Verfahren unterscheiden.

Die von OKAMOTO et al. (1967) am N. splanchnicus maior durchgeführte Ableitung ergab eine nahezu dreifache Erhöhung der sympathischen Impulsfrequenz bei SHR gegenüber normotonen Ratten in Ruhe (SHR 44/s, WKY 16/s). OKAMOTO arbeitete mit Amplitudenangleichung der nervalen Impulse und anschließender elektronischer Zählung. Als Diskriminationsschwelle für den Rauschpegel gab er 10 µV an. Zu-

gleich fand er eine ursprünglich höhere Impulsamplitude bei SHR (37 µV gegenüber 20 µV bei WKY), was ähnlich auch in den hier beschriebenen Versuchen beobachtet wurde (vgl. Abb. 5). Möglicherweise führte der relativ hoch angesetzte Rauschpegel zu einer stärkeren Diskrimination der in der Amplitude niedrigeren Impulse von normotonen Ratten.

JUDY et al. (1976) bestimmten die sympathische Aktivität an viszeralen sympathischen Nerven mittels elektronischer Integration und anschließender Verminderung um den Rauschpegel, jedoch ohne vorherige Normalisierung der Impulsamplitude. Auch diese Untersucher erhielten eine bei SHR um das zwei- bis dreifache erhöhte sympathische Aktivität. In die zeitliche Integration der Impulse ging dabei freilich auch die Impulsamplitude mit ein, die bei OKAMOTO als auch in den vorliegenden Ableitungen bei SHR gegenüber normotonen Ratten verdoppelt gefunden worden war.

Eine gegenüber normotonen Ratten in Ruhe unveränderte sympathische Aktivität wird von LAIS et al. (1974) gefunden, bei direkter Ableitung von den lumbalen sympathischen Ganglienketten und Integration unter Abzug des Rauschpegels. Dies entspricht den vorliegenden Ergebnissen.

Gegenüber den soeben erörterten direkten Ableitungen sind die indirekten Bestimmungsverfahren von noch mehr eingeschränkter Aussagekraft. IRIUCHIJIMA (1973) fand nach Durchtrennung der Nn. splanchnici bei SHR einen stärkeren Blutdruckabfall als bei normotonen Ratten. Diejenige efferente Stimulationsfrequenz, die die Blutdrucksenkung gerade kompensierte, nahm er als mittlere Impulsrate des sympathischen Nerven. Aus der erhöhten Stimulationsfrequenz schloß er auf eine erhöhte sympathische Aktivität.

SMIRK (1970) hingegen nahm das Ausmaß des Blutdruckabfalls nach Gabe von Ganglienblockern als Maß für die neurogene Blutdruckkomponente. Die von ihm angegebenen Blutdrucksenkungen für normotone, renal hypertone und genetisch hypertone Ratten (GHR, "New Zealand Strain") lagen prozentual im gleichen Bereich.

COOTE und SATO (1977) umgingen die methodische Schwierigkeit der Bestimmung der sympathischen Impulsrate. Diese Untersucher benutzten ein statisches Modell, indem sie die Aufhebung der Aktivität im sympathischen Pl. renalis durch eine bestimmte systemische Blutdruckänderung heranzogen. Die Differentialempfindlichkeit der Pressorezeptoren ließ sich dabei als Dauer der Aktivitätspause nach überschwelligen Blutdruckanhebungen messen und vergleichen. Aus der kürzeren Dauer der Aktivitätsunterdrückung bei SHR im Vergleich zu normotonen Ratten schlossen die Autoren auf ein

geringeres Regulationsvermögen der Pressorezeptoren gegenüber erhöhter sympathischer Aktivität und daraus auf eine höhere sympathische Aktivität bei SHR.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die sympathische Aktivität durch Ableitung an postganglionären Neuronen, dem Plexus mesentericus sup., bestimmt. Die gewählte Methodik der optischen Auszählung vermeidet die Nachteile der elektronischen Integration, nämlich den Einfluß der - für die tatsächliche Aktivität unerheblichen - Impulsamplitude, die ja nach OKAMOTO und eigenen Befunden bei SHR und normotonen Ratten verschieden ist. OKAMOTO et al. (1967) gehen davon aus, daß infolge der geringen Dicke des Nerven (in diesem Falle des N. splanchnicus) alle efferenten Impulse von der Elektrode erfaßt werden.

Infolge der hohen Auflösung der Impulse (vgl. Abb. 5) konnte davon ausgegangen werden, daß eine Zacke der Registrierung in den meisten Fällen ein einzelnes Nervenaktionspotential vertritt. Überlagerungen können sich durch Verbreiterungen der Zacke oder Überhöhungen kenntlich machen; auch Eigenheiten der kapazitiven Ankoppelung der Elektrode im Sinne einer Veränderung des Dielektrikums könnten in Frage kommen. Eine so massive spannungsmäßige Erhöhung der Aktionspotentiale im Nerven wird als ganz unwahrscheinlich angesehen. Auch Integrationsverfahren schalten gewöhnlich den Einfluß der Impulsamplitude durch Normalisierung der Impulse aus (vgl. NINOMIYA u. IRISAWA, 1967).

Nach den hier gewonnenen Ergebnissen, die in Abb. 4 dargestellt sind, ergab sich in Ruhe am Pl. mesentericus sup. eine nahezu gleiche sympathische Aktivität für normotone und hypertone Ratten im Alter von 12 - 16 Wochen. Die Bestimmung der sympathischen Aktivität am intakten Nervenbündel ist demnach methodisch nicht eindeutig zu bewerten. Angesichts widersprüchlicher Ergebnisse selbst der direkten Messungen - bei den elektronischen Integrationsverfahren (JUDY et al., 1976) wie bei Impulszählverfahren elektronischer (OKAMOTO et al., 1967) und optischer Art - muß man Rückschlüsse auf die sympathische Aktivität aufgrund indirekter Verfahren mit Zurückhaltung betrachten.

Aus diesen auch in der Literatur feststellbaren Widersprüchlichkeiten schließen COOTE und SATO (1977), daß nur statistisch ausgewertete Einzelfaserableitungen zur Beurteilung der sympathischen Aktivität bei SHR geeignet seien, die aber bei vegetativen Fasern aus technischen Gründen derzeit noch nicht möglich sind!

Diese gegensätzlichen Befunde könnten auch auf lediglich intermittierende Steigerungen der sympathischen Aktivität hindeuten, denen eine Auslösefunktion für morphologische Veränderungen zukommen würde. Dies entspräche der von FOLKOW et al. (1970, 1975) vertretenen Theorie über die Pathophysiologie der essentiellen Hypertonie. Eine zentral-nervöse Genese könnte aufgrund folgender Befunde erwogen werden: Elektrische Stimulation der hypothalamischen "Defence Area" würde zu anhaltender Erhöhung des Ruheblutdrucks bei normotonen Ratten (FOLKOW u. RUBINSTEIN, 1966) führen. Andere Versuche zeigten, daß Mäuse in einer Streßumwelt anhaltenden Bluthochdruck entwickeln (HENRY et al., 1967). Auch Isolation kann für Ratten einen Streß bedeuten, auf den sie mit einer Erhöhung des Blutdrucks reagieren (GARDINER, 1977).

Die Bedeutung des Nervensystems in der Pathogenese der spontanen Hypertonie bei Ratten wurde auch erhärtet durch Versuche mit Immunsympathektomie neugeborener Ratten, wobei die sympathischen Ganglien durch Antiserum ausgeschaltet wurden (FOLKOW et al., 1972; SMIRK, 1970, an hypertonen Neuseeländerratten, GHR). Die Ruheblutdrücke erreichten bei ausgewachsenen Ratten der hypertonen Gruppe jeweils nur das Niveau unbehandelter normotoner Ratten, lagen jedoch in beiden Fällen signifikant über dem Niveau der mitbehandelten normotonen Kontrolltiere. Hingegen verhinderten weder Immunsympathektomie noch die Ausschaltung der adrenergen Nervenendigungen mit 6-Hydroxy-Dopamin die Entwicklung einer Goldblatt- oder DOCA-Hypertonie (FINCH

und LEACH, 1970). Diese Befunde lassen aber darauf schließen, daß sich ein mäßig erhöhter Systemblutdruck sogar bei spontan (genetisch) hypertonen Ratten weitgehend ohne Mitwirkung des sympathischen Nervensystems entwickeln kann, ohne indessen ein extremes Druckniveau zu erreichen.

Auch bei Ratten läßt sich durch Ausschaltung der sinuaortalen Pressorezeptoren ein "Entzügelungshochdruck" erzeugen (KRIEGER, 1964). Durch isolierte Perfusion der Carotissinus wurde experimentell nachgewiesen, daß die Proportionalempfindlichkeit der Pressorezeptoren bei SHR zu höheren Blutdruckwerten verschoben ist (NOSAKA u. WANG, 1972); der Blutdruck wird auf einem höheren Niveau geregelt, was als "Resetting" bezeichnet wird. Diese Sollwertverstellung beruht dabei nicht, wie die genannten Autoren mutmaßten, auf einer veränderten Dehnbarkeit der Aortenwand (BROWN et al., 1976). Auch COOTE und SATO (1977) fanden eine erhöhte statische Schwelle für die vollständige Unterdrückung der sympathischen Aktivitäten im Pl. renalis. Jedoch beobachteten diese Untersucher eine herabgesetzte Differentialempfindlichkeit der Pressorezeptoren bei spontan hypertonen Ratten.

Unter pharmakologischer Variation des Blutdruckniveaus erhielten auch LAIS und Mitarbeiter (1974) eine solche inverse Beziehung zwischen Blutdruck und sympathischer Aktivität bei SHR und normotonen Ratten, die bei SHR jedoch nach höheren Blutdruckwerten verschoben war. Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführte sympathische Aktivierung durch Entlastung der Pressorezeptoren (Abb. 6) hatte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Rezeptorenfunktion erkennen lassen. Auch der hierdurch induzierte Blutdruckanstieg war bei NR und SHR nicht unterschiedlich.

JUDY und Mitarbeiter (1976) hingegen fanden mit zunehmendem Alter der Tiere bei Variation des Blutdruckniveaus durch Aortenokklusion bzw. Hämorrhagie immer flachere Kennlinien

der sympathischen Aktivität im Pl. renalis. Desgleichen erhöhte sich die durch maximale Aktivierung der Pressorezeptoren erreichbare efferente sympathische Minimalaktivität in Abhängigkeit vom Alter. Diese Befunde deuten auf eine mit der Dauer der Hypertonie abnehmende Empfindlichkeit der Pressorezeptoren hin. Bis zum Alter von 16 Wochen stellten JUDY et al. (1976) jedoch keinen Empfindlichkeitsverlust bei den SHR fest.

Unter Berücksichtigung aller dieser Aspekte scheint in der Initialphase der genetisch bedingten Hypertonie von Ratten eine Sollwertverstellung der Pressorezeptoren zu bestehen, deren Beteiligung an der Blutdruckerhöhung allerdings sekundär sein dürfte.

Man hat auch versucht, Aussagen über die sympathische Aktivität durch Bestimmung des Katecholaminspiegels zu gewinnen. Der für die nervale Aktivität kennzeichnende Gewebs-Noradrenalinspiegel wurde unverändert gefunden, die Neusyntheserate von Noradrenalin in Herz und Hirnstamm, nicht jedoch im Darm von SHR war gegenüber normotonen Ratten sogar vermindert (LOUIS et al., 1970). Ebenfalls nicht erhöht sollen die Katecholaminmetaboliten im Harn sein.

Neuere Bestimmungen des Blutspiegels von Noradrenalin ergaben eine bleibende Erhöhung bei SHR von der 5. Lebenswoche an (RASCHER et al., 1978). Rückschlüsse von der Noradrenalin-Konzentration im Blut auf den Gewebsumsatz des Neurotransmitters sind freilich wegen der niedrigen Übertrittsrate von Noradrenalin von eingeschränkter Aussagekraft.

Der bei der essentiellen Hypertonie in der stabilen Phase zweifelsohne erhöhte periphere Widerstand könnte bei ursprünglich unveränderten Steuer- und Regelmechanismen durch Änderungen der Stellglieder, d.h. durch Änderungen im Reaktionsverhalten des vaskulären Effektors verursacht sein. Außerdem wird in der neueren Literatur auch noch eine "Rarifizierung" der Vernetzungsstruktur in der Mikrozirkulation diskutiert (HUTCHINS und DARNELL, 1974; HENRICH et al., 1978). Dabei würden relativ weitere, jedoch zahlenmäßig verminderte präkapilläre Widerstandsgefäße beim hypertonen Gefäßsystem einen erhöhten Parallelwiderstand bewirken, wobei das Einzelgefäß überperfundiert ist zum Zwecke der Aufrechterhaltung eines unveränderten Gesamtvolumenflusses im Teilkreislauf. Bei einem erhöhten Perfusionsdruck trifft dies für das Kapillarbett in verstärktem Maße zu. Dieser Sachverhalt könnte Ausdruck einer Entwicklungsstörung des Gefäßsystems bei SHR sein, das im Bereich der Mesenterialplatte häufig einen retardierten Eindruck machte.

Beim Menschen ist die Erhöhung der vaskulären Reaktivität in der Hypertonie schon lange bekannt (Literatur bei MENDLOWITZ, 1967). Die Tiermodelle mit renalem, DOCA- und spontanem Hochdruck wiesen ebenfalls eine gesteigerte Reaktivität auf.

Zur Charakterisierung des vaskulären Reaktionsverhaltens wurden folgende Begriffe verwendet: Der in der englischen Literatur übliche Term "Reactivity" wurde eingedeutscht zu R e a k t i v i t ä t , er beschreibt im weitesten Sinne die Kontraktionsfähigkeit eines Gefäßes (vgl. JOHANSSON, 1974), in der Hypertonieliteratur beinhaltet er speziell Veränderungen der Steilheit und der Maximalantwort (s.a. FOLKOW, 1975). Wo auf diese engere Bedeutung Bezug genommen wird, wurde dieser Begriff dem im deutschen Schrifttum üblichen Term R e a g i b i l i t ä t vorgezogen, der ganz allgemein die Antwort eines Effektors auf ein appliziertes Agens charakterisiert. Die S c h w e l l e n e m p f i n d l i c h k e i t als Lagemaß für den Beginn des Anstiegs der Dosis-Wirkungskurve kann auf unterschiedliche Weise bestimmt werden, häufig durch lineare Extrapolation der Dosis-Wirkungs- bzw. Reizantwortkurve auf die Abszisse.

Untersuchungen an isolierten, intakten Teilkreisläufen weisen recht einmütig auf eine Erhöhung der Reaktivität des hypertonen Gefäßsystems hin. Dabei wird die Reaktivität als Widerstandsänderung erfaßt und als Druckerhöhung bei stromstärkekonstanter Perfusion gemessen. FOLKOW und Mitarbeiter führen die gesteigerte Reaktivität auf eine Mediahypertrophie der Widerstandsgefäße zurück, die das Gefäßlumen einengen soll und so schon bei maximaler Vasodilatation eine Widerstandserhöhung im spontan hypertonen System verursachen soll (FOLKOW et al., 1970a; SIVERTSSON, 1970). Des weiteren soll dadurch eine Versteilerung der Dosis-Wirkungskurve mit erhöhter Maximalantwort bei Stimulation unter stromstärkekonstanter Perfusion verursacht werden (FOLKOW et al., 1970b). Entscheidend für eine ausschließlich hypertrophiebedingte Veränderung der Media sei jedoch der Befund einer unveränderten Schwellenempfindlichkeit gegenüber Noradrenalin und damit unveränderter Empfindlichkeit der glatten Muskelzellen. Diese Kriterien fanden FOLKOW et al. bei Ganzkörperperfusion (1970a) von SHR und normotonen Ratten bestätigt. Eine Erhöhung des basalen Gefäßtonus nach vollständiger Relaxierung mit Guanethidin und Isoprenalin entspräche der Blutdruckerhöhung bei hypertonen gegenüber normotonen Ratten. In einem biomathematischen Modell (1970b) konnte FOLKOW eben die vorhergesagten Veränderungen unter Annahme der erwähnten lumeneinengenden Mediahypertrophie simulieren, wobei ein derartiges Vorgehen jedoch noch keineswegs eine Beweisführung darstellen dürfte. SIVERTSSON (1970) suchte die Richtigkeit des Modells durch Vergleich von Widerstandsgefäßen mit normaler und funktionell verdickter Media an der Katze zu untermauern.

Die Vorstellungen von einer Verdickung der arteriolären Media bei Hypertonen sind über einhundert Jahre alt (JOHNSON, 1868; EWALD, 1877), sie gehen in neuerer Zeit auch

auf Untersuchungen von FURUYAMA (1962) zurück. Dieser stellte eine Hypertrophie der Media an der A. renalis und der A. mesenterica fest bis herab zu kleinen Arteriolen mit einem Durchmesser von 100 µm; bei kleineren Gefäßen konnte dieser Untersucher eine deutlich abnehmende Hypertrophie feststellen. In der Folge wurde die Korrelation dieser Mediahypertrophie zur Blutdruckhöhe nachgewiesen. So verdünnte sich die Media einige Wochen nach partieller Okklusion des proximalen Gefäßabschnittes, und die vaskuläre Reaktivität nahm ab (FOLKOW et al., 1971; HANSEN et al., 1974); ebenso bildete sich eine Hypertrophie nicht vollständig aus, wenn der Hochdruck bei SHR durch antihypertone Medikation verhindert wurde (FOLKOW et al., 1972; LJUNG et al., 1975). Andererseits konnte die Mediahypertrophie durch hohen Perfusionsdruck sekundär induziert werden (BEVAN et al., 1976). Pathologisch-anatomisch soll die Mediahypertrophie in der Frühphase der Hypertonie durch eine Hyperplasie glatter Muskelzellen (WOLINSKY, 1972; BEVAN et al., 1976) charakterisiert sein, erst in der Spätphase sei sie von Faserbildung begleitet. - Diese Befunde deuten auf eine Tendenz der Media muscularis zur strukturellen Anpassung an eine erhöhte Wandspannung hin, sie erlauben jedoch keine Aussage über die Ursächlichkeit dieser Reaktion für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Hypertonie. Hypertone Phasen, schreibt PAGE (1974), gibt es auch beim Phäochromocytom, ohne daß es zu einer Gefäßwandhypertrophie mit persistierender Hypertonie bei den Patienten käme. Die bei spontan hypertonen Ratten zu beobachtende Rückbildung der Mediahypertrophie nach längerdauernder Blutdrucksenkung beispielsweise durch eine proximale arterielle Ligatur würde auch die Hypothese eines genetischen Defekts widerlegen, der auf die Erhaltung hypertrophischer Veränderungen, die durch intermittierende Blutdruckerhöhungen induziert wurden, gerichtet wäre (FOLKOW et al., 1971b).

Am Mesenterialkreislauf fanden McGREGOR und SMIRK (1968) sowohl eine Erhöhung des basalen Widerstands als auch der Noradrenalin-Reagibilität bei genetisch (GHR) und renal hypertonen Ratten. HÄUSLER und HÄFELY (1969) fanden am gleichen Gefäßgebiet eine dreifach erhöhte maximale Wirkung unter efferenter periarterieller Nervenreizung. Auch bei Stimulation mit Noradrenalin oder depolarisierender KCl-Lösung war die Empfindlichkeit (bezogen auf die ED_{50}) bei SHR um einen Faktor drei gesteigert und das Maximum der Vasokonstriktion deutlich erhöht. Der Ausgangsströmungswiderstand und damit der basale Widerstand im untersuchten Gefäßbett wurde von diesen Autoren bei SHR nicht erhöht gefunden.

LAIS et al. (1974) fanden ein verstärktes Reaktionsverhalten in isolierten, mit autologem Blut perfundierten Hinterextremitäten von SHR. Es erstreckte sich auf Noradrenalin, außerdem auf Tyramin, Angiotensin und $BaCl_2$. Da jedoch keine vollständigen Dosiswirkungskurven aufgestellt wurden, lassen sich aus dieser Arbeit keine Rückschlüsse auf eine veränderte Empfindlichkeit ziehen. Auf periarterielle Nervenstimulation dagegen entdeckten diese Untersucher keine Reaktivitätsunterschiede zwischen SHR und normotonen Ratten.

Das Reaktionsverhalten von Streifenpräparaten großer Leitungsgefäße ist widersprüchlich und keineswegs auf das Verhalten der eigentlichen Widerstandsgefäße, v.a. der Arteriolen, übertragbar. An großen elastischen Arterien wird in der Literatur die Reaktivität von SHR gegenüber normotonen Ratten unverändert oder sogar vermindert gefunden. HANSEN et al. (1974), die eine Literaturzusammenstellung zu Versuchen mit Streifenpräparaten geben, wiesen an der A. femoralis eine herabgesetzte Spannungsentwicklung bei isometrischer Kontraktion bei SHR und DOCA-hypertonen Ratten nach. Ebenso fanden BOHR und SITRIN (1970) an Streifen der A. femoralis bei spontan hyperto-

nen Ratten eine verminderte maximale Kraft der Kontraktion, also eine herabgesetzte Reaktivität. An Arterien mit 153 µm bzw. 246 µm mittlerem Durchmesser fanden MULVANY und HALPERN (1977) hingegen bei gleicher Ruhedehnungscharakteristik eine um 34 % erhöhte maximale isometrische Kraftentwicklung. Die am intakten Gefäßbett erhöhte Reaktivität kann offensichtlich nur durch die kleineren Gefäße bedingt sein.

Die in dieser Arbeit vorgelegten Ergebnisse aus dem Bereich der Mikrozirkulation zeigen die Bedeutung der verschiedenen Arteriolenabschnitte bezüglich der Reaktivitätserhöhung bei spontan hypertonen Ratten. Es wurden Durchmesseränderungen bei nervaler Stimulation quantitativ erfaßt und analysiert. Nach der Hagen-Poiseuilleschen Gleichung müssen Reizfrequenz-Antwortkurven, bei denen die Durchmesseränderung unter annähernd druckkonstanten Bedingungen herangezogen wurde, eine geringere Steilheit aufweisen als Dosis-Wirkungskurven bei stromstärkekonstanter Perfusion (LUTZ und HENRICH, 1970). Frühere Untersuchungen von FURNESS und MARSHALL (1973) an normotonen Ratten mit efferenter Nervenstimulation zeigten die gleichen Charakteristika wie sie in den Abb. 7 und 8 für NR wiedergegeben sind: bei großen Arteriolen ist die Reaktivität am höchsten (hier A2), die präkapillären Arteriolen reagieren überhaupt nicht. Die Abb. 8 macht deutlich, daß die Reaktivität bei SHR in allen Arteriolen erhöht ist, am stärksten bei großen Arteriolen (A2). Hervorzuheben ist die Reizantwort von präkapillären Arteriolen (A4). FURNESS und MARSHALL (1973) fanden in histochemischen Untersuchungen keine Innervation dieser Arteriolen bei normotonen Ratten; da bei nervaler Stimulation keine Reizantwort auftrat, wohl hingegen bei intravasaler Noradrenalinapplikation, schlossen diese Autoren darauf, daß kein Überfließen von Neurotransmitter vorliegen könne. Die bei spontan hypertonen Ratten vorhandene vaskuläre

Reaktivität der präkapillären Arteriolen könnte man dann nur mit einer bis in diesen Bereich ausgedehnten Innervation erklären, was freilich durch histochemische Untersuchungen noch zu klären wäre.

Bei den in-vivo Untersuchungen läßt sich außer bei präkapillären Arteriolen kein signifikanter Unterschied in der Vasokonstriktion bei maximaler Reizfrequenz (16 Hz) feststellen. Bei 16 Hz sind normotone und hypertone Arteriolen prozentual gleich kontrahiert, es fließt kein Blut mehr. Zum Vergleich sei auf Abb. 12 verwiesen, wo bei 16 Hz keine Erythrocytenbewegung in den Kapillaren mehr nachweisbar war. Ein Zusammenhang mit der bei stromstärkekonstanter Perfusion gefundenen Erhöhung des maximal entwickelten Strömungswiderstands (Abb. 9) ist in der Tatsache begründet, daß sich die Arteriolen hypertoner Tiere gegen erhöhte Drucke kontrahieren müssen. Der erhöhte systemische Blutdruck setzt sich nach intravasalen Druckmessungen in gleichem Ausmaß in die Gefäße des terminalen Strombettes fort (HENRICH et al., 1977; HERTEL et al., 1978). Eine Mediahypertrophie, wie sie von FOLKOW und Mitarbeitern betont wird, erscheint physiologisch sinnvoll: die Wandspannung wird nach dem La Placeschen Gesetz in der Tendenz sekundär heruntergesetzt. MULVANY und HALPERN (1977) fanden in ihren schon erwähnten Untersuchungen an kleinen Arterien bei spontan hypertonen Ratten Hinweise auf eine gewisse Parallelität von Wandhypertrophie und maximaler Kraftentwicklung und einen im Vergleich zu normotonen Tieren unveränderten Gefäßinnendurchmesser, so daß im Endeffekt die Wandspannung unter maximaler Aktivierung bei normotonen und hypertonen Ratten nicht signifikant verschieden war.

Die Abb. 8 zeigt eine bei hypertonen Ratten deutlich zu niedrigeren Reizfrequenzen verschobene Reizantwort, die bei einer Kurvendarstellung als Linksverschiebung imponieren würde. So besteht bei 2 Hz und bei 4 Hz in der Kontraktion der A2-Gefäße ein signifikanter Unterschied der

hypertonen zu den normotonen Ratten. - Um eine Gegenüberstellung von Reizfrequenz-Antwortkurven und Dosis-Wirkungskurven zu ermöglichen, wurde Abb. 9 konstruiert, nach der vereinfachten Hagen-Poiseuilleschen Beziehung zwischen Widerstand und Gefäßradius. Diese errechneten Kurven können aus den oben erörterten Gründen keine Aussage machen über die maximal erreichbare Kontraktionskraft. Sie zeigen aber eine Parallelität der Reizantwortkurven von SHR und NR, die auf eine erhöhte Empfindlichkeit der hypertonen Ratten schließen läßt. Im Gegensatz dazu zeigen die Dosis-Wirkungskurven links im Bild die Charakteristika einer reinen Wandhypertrophie, nämlich eine unveränderte Schwelle und eine größere Kurvensteilheit bei spontan hypertonen Ratten. Die in Analogie zu FOLKOW et al. (1970b) bestimmte "Schwellenempfindlichkeit" (Tab. 2) zeigt ebenfalls eine Erhöhung um den Faktor 2 bei 12 - 16 Wochen alten spontan hypertonen gegenüber normotonen Tieren.

Eine erhöhte Empfindlichkeit der Gefäßmuskulatur von SHR wird auch noch von anderen Autoren berichtet. So untersuchten LAIS und BRODY (1975) in einer neueren Arbeit die vaskuläre Empfindlichkeit in denervierten Hinterextremitäten von Ratten bei Perfusion mit Blut. Sie fanden um ein Drittel niedrigere Schwellenwerte für Noradrenalin und eine tendenziell herabgesetzte Schwelle für eine Aktivierung mit $BaCl_2$. Da im Bereich der Schwelle eine Mediahypertrophie keinen sichtbaren Effekt zeitigt, schlossen diese Autoren auf eine gesteigerte Empfindlichkeit der glatten Muskelzellen von SHR.

FINCH und HÄUSLER (1974) überprüften die FOLKOWschen Experimente mit gleicher Methodik, fanden aber erniedrigte Schwellendosen für Noradrenalin bei renal und DOCA-hypertonen, nicht hingegen bei spontan hypertonen Ratten. Im depolarisierenden Kaliummedium erhielten sie identische Dosis-Wirkungskurven für Calcium. Eine Überreaktivität

des Gefäßmuskels aufgrund einer Mediahypertrophie müßte sich theoretisch in gleichartig veränderten Dosis-Wirkungskurven bei verschiedenen vasokonstriktorisch wirksamen Substanzen äußern. Eine reine Massenvermehrung würde nur eine quantitative Zunahme der Antwort auf eine vergleichbare Art der Stimulation begründen. Daher kann die Mediahypertrophie nicht allein für die erhöhte Reagibilität bei spontan hypertonen Ratten verantwortlich gemacht werden. Da Calciumionen u.a. direkt an den kontraktilen Proteinen angreifen, ihre Dosis-Wirkungskurve auch nach Befunden von MULVANY und HALPERN (1977) am Segmentpräparat unverändert ist, muß man die gesteigerte Reagibilität bei SHR wohl veränderten Membraneigenschaften zuschreiben, worauf u.a. auch HERMSMEYER (1976b) hinweist.

In diese Richtung deuten auch Befunde von HOLLOWAY und BOHR (1973), die an Spiralstreifen der A. femoralis eine Erhöhung der Empfindlichkeit bei KCl-Depolarisation an renal und DOCA-hypertonen Ratten, geringer auch an SHR feststellten. Keine Empfindlichkeitsänderung bestand gegenüber Noradrenalin. Weiterhin war die optimale extrazelluläre Calciumkonzentration für Kaliumdepolarisation bei hypertonen Ratten erhöht, membranstabilisierende Effekte traten erst bei signifikant höheren Calciumspiegeln auf. Die Kaliumdepolarisation ist bekanntlich abhängig vom transmembranösen Calciumeinstrom, die Noradrenalinerregung aber eher von einer Freisetzung von Calcium aus intrazellulären Kompartimenten (HIRAOKA et al., 1968). Somit ergäbe sich eine höhere Durchlässigkeit der Membran für Calcium und eine erhöhte Labilität der Membran der glatten Gefäßmuskelzellen bei SHR. Eine ähnliche Folgerung ergibt sich auch aus Beobachtungen von BOHR (1974) über die Membranaktivierung durch verschiedene nichtphysiologische Kationen, die bei normotonen und hypertonen Ratten unterschiedlich ausgeprägt war.

Zusammenfassend läßt sich deshalb sagen, daß das Gewicht der derzeitigen Befunde auf eine zelluläre Basis der vaskulären Hyperreaktivität bei hypertonen Ratten hindeutet. Die Wandhypertrophie scheint eher eine sekundäre Anpassung der Gefäße an den erhöhten Druck darzustellen. Sie ist keinesfalls kausal mit der essentiellen Hypertonie verbunden (HENRICH et al., 1977). Die von FOLKOW postulierte Lumeneinengung durch die hypertrophierte Media wird auch von anderen Autoren nicht gefunden. MULVANY und HALPERN (1977) stellen die erhöhte Kontraktionskraft der Gefäße, die Mediahypertrophie und die Herzhypertrophie in eine Reihe sekundärer Veränderungen als Folge eines primären, hypertonogenen Stimulus.

Im folgenden sollen die Besonderheiten der zellulären Aktivierungsmechanismen im glatten Gefäßmuskel des spontan hypertonen Tieres diskutiert werden. Bei den vorliegenden Untersuchungen konnte die Kontraktionsgeschwindigkeit der Arteriolen als ein Parameter bestimmt werden, der infolge Einbeziehung der Zeit Rückschlüsse ermöglicht auf den Kontraktionsmechanismus. Die Kontraktionsgeschwindigkeit ist bezogen auf den normalisierten Gefäßinnendurchmesser und somit auf den Umfang, wobei eine kontraktionsbedingte Dickenzunahme der Media unberücksichtigt bleibt. Die lichtmikroskopisch sichtbare Media ist jedoch auch bei Kontraktion dünn im Vergleich zum Durchmesser, die Näherung deswegen gültig.

Freilich kann die so erfaßte Kontraktionsgeschwindigkeit der Arteriolen nur mit Einschränkung und integrativ die kontraktilen Eigenschaften der glatten Muskelzellen beschreiben. Im Gegensatz zu in-vitro Experimenten ist eine Extrapolation der maximalen Verkürzungsgeschwindigkeit bei Belastung 0 in vivo nicht möglich. - Gemäß Abb. 10 wurde für große Arteriolen (A2) eine parallele Erhöhung der Regressionsgeraden der Kontraktionsgeschwindigkeit von SHR gegenüber NR gefunden. Dies kann auf eine verstärkte

Aktivierung des kontraktilen Apparats bei SHR hindeuten. Es muß offenbleiben, ob außerdem ein veränderter Ausgangspunkt auf der Ruhedehnungskurve ursächlich an der Steigerung der Kontraktionsgeschwindigkeit beteiligt ist.

Bei SHR findet sich in allen erfaßten Arteriolenabschnitten (A2, A3, A4) eine übereinstimmende Steilheit der Regressionsgeraden für die Kontraktionsgeschwindigkeiten, was auf vergleichbare Aktivierungsmechanismen hinweist. Dagegen nimmt in Arteriolen normotoner Tiere die Steilheit dieser Beziehungen peripherwärts deutlich ab, was von FURNESS und MARSHALL (1973) mit einer parallel dazu sich verlierenden Innervation der Arteriolen erklärt wird. Möglicherweise handelt es sich bei der - hypothetisch - weiter peripherwärts ausgedehnten Innervation bei SHR um eine Reaktion auf den präkapillär erhöhten Druck, sozusagen um eine Rekrutierung bisher nur humoral kontrollierter Gefäßabschnitte.

Untersuchungen in der Literatur über eine erhöhte Empfindlichkeit glatter Gefäßmuskulatur von SHR deuten auf eine Vermehrung der für den kontraktilen Prozeß verfügbaren intrazellulären Calciumionen hin. In subzellulären (mikrosomalen) Fraktionen von Aortenmuskel fanden WEI und Mitarbeiter (1976) Hinweise auf eine gegenüber normotonen Ratten verminderte Calciumakkumulation und damit auf einen verminderten Calciumabtransport aus den Gefäßmuskelzellen.

Bei direkter Messung des Membranpotentials von glatten Gefäßmuskelzellen fand HERMSMEYER (1976a) keinen Unterschied zwischen normotonen und hypertonen Ratten. Allerdings war das Kaliumgleichgewichtspotential und damit die intrazelluläre Kaliumionenaktivität bei SHR vermindert. Das führte zu stärkerer Depolarisation bei der Aktivierung mit Noradrenalin. Das unveränderte Ruhemembranpotential (HERMSMEYER, 1976a) wird mit einer erhöhten Tätigkeit der elektrogenen Na/K-Pumpe (OVERBECK et al., 1976) erklärt. Wurde sie durch Kälte oder Ouabain unterdrückt, so ergaben sich bei SHR bereits in Ruhe herabgesetzte Membranpotentiale. Bei Erregung durch Noradrenalin mit Heraufsetzung aller Ionenleitfähigkeiten würde die Pumpe kurzgeschlossen und das geringere hyperpolarisierende Kaliumgleichgewichtspotential würde sich in der verstärkten Depolarisation

äußern. Dieses Modell böte gleichzeitig eine Erklärung für die unterschiedliche Wirkung verschiedener vasokonstriktorischer Agentien, je nachdem wie die von ihnen ausgelösten Permeabilitätsänderungen der Membran durch den obigen Mechanismus beeinflußt würden.

JONES (1973, 1974) wies mit Isotopenauswaschmethoden eine erhöhte Membranpermeabilität der Gefäßmuskulatur von SHR für Kalium-, Chlorid- und Natriumionen nach. Die Selektivität der Na/K-Pumpe zwischen Kalium und Natrium schien bei niedriger extrazellulärer Kaliumkonzentration vermindert. Eine Bestimmung der zellulären Ionenkonzentrationen durch Extrapolation der Auswaschkurven ergab keinen Anhalt für veränderte Ionengradienten. Noradrenalin erhöhte den 42K-Ausstrom; die Dosiswirkungskurve war bei SHR um einen Faktor von 2 nach links verschoben, die ED_{50} lag im gleichen Bereich wie bei Kontraktionskurven. Eine spätere Arbeit von JONES (1974b) erweiterte diesen Befund an der Aorta auf die A. mesenterica und die A. femoralis von SHR. In einem Modell (1974a) faßte JONES seine Ergebnisse als Verstellung der Eingangs-Ausgangsrelationen zwischen bioregulativen Signalen und Ionenpermeabilitäten zusammen. Dieser veränderte Operationspunkt müßte demzufolge bei möglicherweise partiell depolarisiertem Membranpotential die intrazelluläre Calciumverfügbarkeit erhöhen.

Jeder der angeführten Autoren betont somit einen anderen am Membranpotential angreifenden Faktor. Gemeinsam ist den verschiedenen vorgestellten Modellen bzw. Befunden bei aller Widersprüchlichkeit im Detail die Aussage über einen veränderten Funktionszustand der Muskelzellmembran bei hypertonen Tieren, der zu einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber vasokonstriktorischer Aktivierung führt bzw. den intrazellulären Calciumspiegel und damit die Kontraktilität erhöht. Dies steht in Übereinstimmung mit den vorgelegten Befunden über die gesteigerte Kontraktionsgeschwindigkeit der Arteriolen bei SHR.

Vergleichende Messungen der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit in Kapillaren (ESG) bei spontan hypertonen und normotonen Ratten zeigten je nach dem Gefäßgebiet unterschiedliche Ergebnisse. Eine signifikant höhere Geschwindigkeit wurde in Muskelkapillaren von SHR gefunden (HENRICH

et al., 1977). Im Mesenterialgebiet war in den echten Kapillaren kein Unterschied im Fluß zwischen SHR und normotonen Tieren festzustellen (HENRICH et al., 1978). Möglicherweise beruhte der Unterschied zumindest zum Teil auf den im Mesenterium beobachteten schnellen, arterio-venösen Shuntkapillaren, die einer Auswertung vom Videoband mit der hier verwendeten Technik nicht zugänglich waren. In den vorliegenden Untersuchungen konnte kein Unterschied in der ESG zwischen SHR und NR gefunden werden, was unschwer auf die Tatsache der Denervierung des Gefäßgebietes zurückgeführt werden kann.

Die Reizfrequenz-Antwortkurve der ESG in Kapillaren (Abb. 11) zeigt in Entsprechung zu den Befunden der arteriolären Reagibilität eine Linksverschiebung bei spontan hypertonen gegenüber normotonen Ratten um eine Zweierpotenz im Bereich des halbmaximalen Reizerfolgs. Dies bedeutet eine Erhöhung der Empfindlichkeit im hypertonen Gefäßsystem. Auffallend ist die starke Reduzierung der ESG schon bei niedrigen Reizfrequenzen.

Ein Vergleich der Mittelwertskurven der Durchmesser von großen Arteriolen (A2) in Abb. 7 und der ESG in Abb. 11 veranschaulicht den Zusammenhang beider Meßgrößen nach der Hagen-Poiseuilleschen Gleichung, d.h. die extreme Abhängigkeit der ESG von der Radiusänderung, die in der 4. Potenz in die Gleichung eingeht. Reizfrequenz-Antwortkurven von ROSELL und Mitarbeitern (1974) am Omentum minus von normotonen Katzen zeigten ähnlich hohe Einschränkungen der ESG bereits bei niedrigen Reizfrequenzen. Daraus erhellt, daß der physiologische Reizfrequenzbereich wohl im unteren Abschnitt der erhaltenen Reizantwortkurven liegen dürfte. Hier wirken sich die gefundenen Unterschiede in der Reagibilität der Arteriolen zwischen SHR und NR sogar stärker aus als im steilen Bereich der Reizfrequenz-Antwortkurve.

ROSELL et al. (1974) fanden an Katzen eine Kompartimentierung des Reizerfolges in Kapillargebiete, die mit einer Abnahme, einer Zunahme der ESG oder gar nicht reagierten. Betroffen war jeweils das gesamte Verzweigungsgebiet einer großen Arteriole. Diese Beobachtung konnte hier nur an normotonen Tieren bei einer Reizfrequenz von 4 Hz bestätigt werden, wo ein Teil der Kapillaren nach sehr kurzer Abnahme mit einer starken Erhöhung der ESG reagierte (vgl. Abb. 11). Wahrscheinlich handelt es sich in beiden Fällen um Verteilungsreaktionen, die auch im Sinne einer Escaperaktion (RICHARDSON u. JOHNSON, 1970) gedeutet werden können.

Stand bisher das präkapilläre Widerstandsverhalten und die daraus resultierenden Besonderheiten des kapillären Durchströmungsmusters im Vordergrund, so soll im folgenden der postkapilläre Widerstandsgefäßbereich mit seinen Rückwirkungen auf die vorgeschalteten Gefäßabschnitte (HANSON und JOHNSON, 1962; LUTZ, 1969) betrachtet werden. Bei nervaler Reizung der Venolen von normotonen Ratten fanden FURNESS und MARSHALL (1973) keine Reizantwort bei kleinen Sammelvenolen (V3 und V4), diese Gefäße waren nicht innerviert, kontrahierten sich aber auf Noradrenalin. Hingegen kontrahierten sich große Venolen (V2) und waren auch innerviert. Die in Abb. 7 dargestellten Durchmesserprofile von Venolen normotoner Ratten stehen damit in Übereinstimmung. Kleine Venolen hypertoner Tiere zeigten ein gleichartiges Verhalten. Hingegen war bei SHR kaum eine Kontraktion der großen Venolen nachzuweisen, ihre Reaktivität war signifikant ($p < 0{,}025$) vermindert gegenüber normotonen Ratten.

Bezüglich einer verminderten Dehnbarkeit des venösen Systems bei hypertonen Ratten findet man bei einigen Autoren (FLOYER und RICHARDSON, 1961; GREENBERG und BOHR, 1975; SIMON, 1976) Hinweise. GUYTON und COLEMAN (1974) betrachten die essentielle Hypertonie als einen Volumenhochdruck und

benötigen zur Stützung dieser Hypothese eine erhöhte venöse Kapazität. Ein vermehrter Rückfluß und eine resultierende Steigerung des Herzzeitvolumens soll in der Frühphase der Hypertonie gegenüber einem unveränderten peripheren Widerstand dominieren.

Für die Frühphase der Hypertonie essentieller und renaler Genese wird von manchen Autoren ein erhöhtes Herzzeitvolumen diskutiert.

TOBIAN (1974) zieht eine Kausalkette von erhöhtem extrazellulärem Volumen, erhöhtem Venendruck und resultierend erhöhtem Herzzeitvolumen, das den anfänglichen Blutdruckanstieg verursachen würde. Periphere autoregulatorische Mechanismen würden die Gewebedurchströmung durch eine Widerstandserhöhung der Gefäße wieder normalisieren, schließlich würde ein erhöhter Blutdruck bei normalem Herzzeitvolumen resultieren. Dadurch wäre die zugrundeliegende Tendenz eines erhöhten Herzminutenvolumens gewissermaßen maskiert.

Auch bei jungen SHR hat man nach einem erhöhten Herzminutenvolumen gesucht. PFEFFER und FROHLICH (1973) fanden ein erhöhtes Herzminutenvolumen bei spontan hypertonen gegenüber Ratten eines unterschiedlichen Wistarstammes bei unverändertem peripherem Widerstand. Bei späteren Untersuchungen (PFEFFER et al., 1974) mit WKY-Kontrollratten wurde jedoch der periphere Widerstand im Vergleich erhöht gefunden. Spontan hypertone Ratten, die unter Dauermedikation von Betablockern aufgezogen wurden, entwickelten einen erhöhten Blutdruck in gleicher Weise wie die unbehandelten Kontrolltiere (PFEFFER et al., 1974). Andere Untersucher (TOBIA, 1974; IRIUCHIJIMA, 1973a) fanden in der Frühphase der Hypertonie bei SHR kein erhöhtes Herzminutenvolumen, hingegen einen ebenfalls erhöhten peripheren Widerstand.

Aus den angeführten Befunden kann gefolgert werden, daß das erhöhte Herzminutenvolumen eher ein Symptom als ein ursächlicher Faktor der essentiellen Hypertonie ist.

In den hier beschriebenen Versuchen wurden spontan hypertone Ratten (Alter 6 - 8 Wochen) kurz vor der Manifestation eines erhöhten Blutdrucks und normotone Tiere ver-

gleichbaren Alters untersucht. Diese Experimente sollten auch die Frage eines ursächlichen oder sekundären Charakters des Hypertonus klären. Ableitungen vom Pl. mesentericus ergaben keinen Hinweis für eine gesteigerte sympathische Aktivität (Tab. 1). Auch die Pulsfrequenz war bei SHR nicht erhöht, und Anzeichen für eine "tachykarde Hyperzirkulation" im Sinne TOBIANs (1974) ließen sich nicht auffinden. Die Reagibilität der Arteriolen ist bei den jungen Tieren erwartungsgemäß erhöht (steilerer Verlauf der Reizfrequenz-Antwortkurve von normotonen Tieren in Abb. 13 gegenüber Abb. 8). Eine Erhöhung der Reaktivität der prähypertonen Ratten gegenüber den gleichaltrigen Kontrolltieren zeichnete sich bei großen Arteriolen (A2) ab, im Sinne einer Linksverschiebung wie bei SHR mit entwickeltem Hochdruck. Diese Tendenz geben auch die Schwellenempfindlichkeiten (Tab. 2) wieder, die stärkere Herabsetzung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit in den Kapillaren bei SHR läßt sich im gleichen Sinne deuten.

Diese Hinweise für eine beginnende Erhöhung der arteriolären Reaktivität in jungen SHR treten auf, noch bevor der Blutdruck nennenswert erhöht ist. In diesem Stadium fehlt noch eine Hypertrophie der Media, und auch die sympathische Aktivität im zugehörigen Nerven ist nicht erhöht. Diese Befunde dürften nur mit der Annahme einer primär gesteigerten Empfindlichkeit der glatten Gefäßmuskelzellen als einer möglichen Ursache der Erhöhung des peripheren Widerstands bei SHR eine Erklärung finden, wobei zum gegenwärtigen Zeitpunkt ein tatsächlicher Nachweis noch aussteht.

Z U S A M M E N F A S S U N G

1. Bei spontan hypertonen (12 - 16 Wochen) und prähypertonen (6 - 8 Wochen) Ratten (SHR) sowie entsprechenden normotonen Kontrolltieren (NR, WKY) wurde die periphere sympathische Aktivität abgeleitet und die Gefäßreagibilität im Bereich der Mikrozirkulation bei efferenter elektrischer Nervenstimulation unter Frequenzvariation untersucht.

2. Multifaserableitungen vom Plexus mesentericus sup. ließen keine signifikanten Unterschiede der sympathischen Aktivität, die als Impulsfrequenz gemessen wurde, zwischen SHR und normotonen Kontrolltieren (NR, WKY) erkennen. Kein signifikanter Unterschied bestand auch in der Antwort auf verschiedenartige Aktivierung des Sympathikus beispielsweise durch Asphyxie oder Carotisentlastung.

3. Die quantitative Erfassung der arteriolären Durchmesseränderung unter efferenter elektrischer Stimulation zeigte eine signifikante Erhöhung der konstriktorischen Maximalreaktion der Widerstandsgefäße in SHR, die auch im Sinne einer Linksverschiebung der Reizfrequenz-Antwortkurven gedeutet wurde. Auch die reizfrequenzabhängige arterioläre Kontraktionsgeschwindigkeit ergab eine deutliche Empfindlichkeitssteigerung bei SHR im Vergleich zu normotonen Tieren.

4. Arteriolen normotoner Ratten wiesen eine abnehmende maximale Reizantwort entsprechend der Verzweigungsordnung zur Peripherie hin auf, wo hingegen sowohl große (A2) als auch terminale (A3) und präkapilläre (A4) Arteriolen spontan hypertoner Tiere eine gleiche Steilheit der Kurven der Kontraktionsmaxima und der Kontraktionsgeschwindigkeiten besaßen.

5. Die erhöhte Empfindlichkeit der Arteriolen im hypertonen Gefäßsystem spiegelte sich in einer sehr viel stärkeren reizfrequenzabhängigen Einschränkung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit in den Kapillaren wider, mit signifikanten Unterschieden bei niedrigen Reizfrequenzen. Die halbmaximale Reizantwort ergab bei hypertonen Ratten eine Linksverschiebung um einen Faktor 2.

6. Kleine postkapilläre Venolen (V4 und V3) reagierten nur indirekt mit druckpassiven Durchmesserschwankungen. Im Gegensatz dazu kontrahierten sich große Venolen (V2) bei hohen Reizfrequenzen (16 Hz). Dabei ließ sich in normotonen Tieren eine signifikant stärkere Kontraktion der großen Venolen nachweisen als in spontan hypertonen Ratten.

7. Junge prähypertone Ratten zeigten gegenüber der normotonen Kontrollgruppe eine tendenzielle Erhöhung der reizfrequenzabhängigen Maximalkontraktion der großen Arteriolen (A2) sowie der damit einhergehenden Einschränkung der Erythrozytenströmungsgeschwindigkeit in den Kapillaren. Der Blutdruck und die sympathische Aktivität (als Impulsfrequenz im Plexus mesentericus sup.) war bei diesen prähypertonen Ratten von den normotonen nicht verschieden.

8. Die Frage einer erhöhten sympathischen Aktivität in der Genese der Hypertonie bei spontan hypertonen Ratten wurde erörtert. Die gesteigerte vaskuläre Reagibilität bei hypertonen Ratten wurde in der Diskussion der angeführten Ergebnisse in Gegenüberstellung zu der Literatur auch als Erhöhung der glattmuskulären Empfindlichkeit bewertet. Dazu steht im Gegensatz die von FOLKOW und Mitarbeitern betonte isolierte Erhöhung der maximalen Kontraktionsstärke als Folge einer Mediahypertrophie.

Herrn Professor Dr.med. H. Henrich danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr.med. E. Bauereisen danke ich für die mir am Physiologischen Institut gebotene Arbeitsmöglichkeit sowie für die Übernahme des Korreferats.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ASSMANN, R. and HENRICH, H.: A new video-angiometer device for on-line measurement of diameters in microcirculation
Bibl. anat. 16, 354-357 (1977)

BAUEREISEN, E.: Atmungseinflüsse auf den Blutdruck des Menschen.
Arch. Kreislaufforsch. 14, 306 (1948)

BEVAN, R.D., VAN MARTHENS, E. and BEVAN, J.A.: Hyperplasia of vascular smooth muscle in experimental hypertension in the rat.
Circulat. Res. 38 Suppl. II, 58-62 (1976)

BOHR, D.F.: Reactivity of vascular smooth muscle from normotensive and hypertensive rats: Effect of several cations.
Fed. Proc. 33, 127-132 (1974)

BOHR, D.F. and SITRIN, M.: Regulation of vascular smooth muscle contraction: Changes in experimental hypertension.
Circulat. Res. 27 Suppl. II, 83 (1970)

BROWN, A.M., SAUM, W.R. and TULEY, F.H.: A comparison of aortic baroceptor discharge in normotensive and spontaneously hypertensive rats.
Circulat. Res. 39, 488-496 (1976)

COOTE, J.H. and SATO, Y.: Reflex regulation of sympathetic activity in the spontaneously hypertensive rat.
Circulat. Res. 40, 571-577 (1977)

DEAL, C.P. and GREEN, H.D.: Comparison of changes in mesenteric resistance following splanchnic nerve stimulation with response to epinephrine and norepinephrine.
Circulat. Res. 4, 38-44 (1956)

EWALD, C.A.: Über die Veränderungen kleiner Gefäße beim Morbus Bright und die darauf bezüglichen Theorien.
Virchows Arch. Pathol. Anat. 71, 453-499 (1877)

FINCH, L. and HAEUSLER, G.: Vascular resistance and reactivity in hypertensive rats.
Blood vessels 11, 145-158 (1974)

FINCH, L. and LEACH, G.D.H.: The contribution of the sympathetic nervous system to the development and maintainance of experimental hypertension in the rat.
Brit. J. Pharmacol. 39, 317-324 (1970)

FLOYER, M.A. and RICHARDSON, P.C.: Mechanisms of arterial hypertension. Role of capacity and resistance vessels.
The Lancet 253-255 (1961)

FOLKOW, B.: Vascular changes in hypertension: review and recent animal studies.
In: Pathophysiology and Management of Arterial Hypertension. Mölndal, Schweden, S. 95-113 (1975)

FOLKOW, B.: Role of the vascular factor in hypertension.
Contr. Nephrol., Karger, Basel 8, 81-94 (1977)

FOLKOW, B., GUREVICH, M., HALLBÄCK, M., LUNDGREN, Y. and WEISS, L.: The hemodynamic consequences of regional hypotension in spontaneously hypertensive and normotensive rats.
Acta physiol. scand. 83, 532-541 (1971)

FOLKOW, B., HALLBÄCK, M., LUNDGREN, Y. and WEISS, L.: Structurally based increase of flow resistance in spontaneously hypertensive rats.
Acta physiol. scand. 79, 373-378 (1970a)

FOLKOW, B., HALLBÄCK, M., LUNDGREN, Y. and WEISS, L.: Background of increased flow resistance and vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats.
Acta physiol. scand. 80, 93-106 (1970b)

FOLKOW, B., HALLBÄCK, M., LUNDGREN, Y. and WEISS, L.: The effects of "immunsympathectomy" on blood pressure and vascular "reactivity" in normal and spontaneously hypertensive rats.
Acta physiol. scand. 84, 512-523 (1972)

FOLKOW, B. and RUBINSTEIN, E.H.: Cardiovascular effects of acute and chronic stimulations of the hypothalamic defence area in the rat. Acta physiol. scand. 68, 48-57 (1966)

FURNESS, J.B. and MARSHALL, J.M.: Correlation of the directly observed responses of mesenteric vessels of the rat to nerve stimulation and noradrenalin with the distribution of adrenergic nerves. J. Physiol. (Lond.) 239, 75-88 (1974)

FURUYAMA, M.: Histometrical investigations of arteries in reference to arterial hypertension. Tohoku J. Exper. Med. 76, 388-414 (1962)

GARDINER, S.M.: The effects of social contact on hypertension induced by short-term isolation in the rat. J. Physiol. (Lond.) 269, 62P-63P (1977)

GREENBERG, S. and BOHR, D.F.: Venous smooth muscle in hypertension. Enhanced contractility of portal veins from spontaneously hypertensive rats. Circulat. Res. 36 u. 37 Suppl. I, 208-215 (1975)

GUYTON, A.C., COLEMAN, T.G., COWLEY, A.W., MANNING, R.W., NORMAN, R.A. and FERGUSON, J.D.: A systems analysis approach to understanding long-range arterial pressure control and hypertension. Circulat. Res. 35, 159-176 (1974)

HALLBÄCK, M. and FOLKOW, B.: Cardiovascular responses to acute mental "stress" in spontaneously hypertensive rats. Acta physiol. scand. 90, 684-698 (1974)

HANSEN, T.R., ABRAMS, G.D. and BOHR, D.F.: Role of pressure and functional changes in arteries of hypertensive rats. Circulat. Res. 34 u. 35 Suppl. I, 101-107 (1974)

HANSON, K.M. and JOHNSON, P.C.: Evidence for local arteriovenous reflex in intestine. J. appl. Physiol. 17, 509-513 (1962)

HAEUSLER, G. and HÄFELY, W.: Pre- and postjunctional supersensitivity of the mesenteric artery preparation from normotensive and hypertensive rats. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 266, 18-33 (1970)

HENRICH, H., ASSMANN, R., HECKE, A. and HERTEL, R.: Hemodynamic aspects of the capillary circulation in spontaneous hypertension. Pflügers Arch. 368, Suppl., R 9 (1977)

HENRICH, H., ASSMANN, R., HERTEL, R. und HECKE, A.: Die Stromstärke als geregelte Größe der arteriellen Hypertonie. Quantitative Untersuchungen der Mikrozirkulation in SHR und NR. In: Hoher Blutdruck, S. 200-201, Hrsg. SCHAPER, W. und WÜSTEN, B. Steinkopff, Darmstadt 1977

HENRICH, H., HERTEL, R. and ASSMANN, R.: Structural differences in the mesentery microcirculation between normotensive and spontaneously hypertensive rats. Pflügers Arch. 375, 153-159 (1978)

HENRY, J.P., MEEHAN, J.P. and STEPHENS, P.M.: The use of psychosocial stimuli to induce prolonged hypertension in mice. Psychosom. med. 29, 408-432 (1967)

HERMSMEYER, K.: Electrogenesis of increased norepinephrine sensitivity of arterial vascular muscle in hypertension. Circulat. Res. 38, 362-367 (1976a)

HERMSMEYER, K.: Cellular basis for increased sensitivity of vascular smooth muscle in spontaneously hypertensive rats. Circulat. Res. 38 Suppl. II, 53-57 (1976b)

HERTEL, R., HENRICH, H. and ASSMANN, R.: Intravital measurement of arteriolar pressure and tangential wall stress in normotensive and spontaneously hypertensive rats (established hypertension). Experientia (Basel) 34, 865-867 (1978)

HIRAOKA, M., YAMAGISHI, S. and SANO, T.: Role of calcium ions in the contraction of vascular smooth muscle. Amer. J. Physiol. 214, 1084-1089 (1968)

HOLLOWAY, E.T. and BOHR, D.F.: Reactivity of vascular smooth muscle in hypertensive rats. Circulat. Res. 33, 678-685 (1973)

HUTCHINS, P.M. and DARNELL, A.E.: Observation of a decreased number of small arterioles in spontaneously hypertensive rats. Circulat. Res. 34 u. 35 Suppl. I, 161-165 (1974)

INTAGLIETTA, M., TOMPKINS, W.R. and RICHARDSON, D.R.: Velocity measurements in the microvasculature of the cat omentum by a on-line method. Microvasc. Res. 2, 462-473 (1970)

IRIUCHIJIMA, J.: Cardiac output and total peripheral resistance in spontaneously hypertensive rats. Jap. Heart J. 14, 267-272 (1973a)

IRIUCHIJIMA, J.: Sympathetic discharge rate in spontaneously hypertensive rats. Jap. Heart J. 14, 350-356 (1973b)

JOHANSSON, B.: Determinants of vascular reactivity. Fed. Proc. 33, 121-126 (1974)

JOHNSON, G.: On certain points in the anatomy and pathology of Bright's disease of the kidney. II. On the influence of the minute blood vessels upon the circulation. Trans. R. Med. Chir. Soc. 51, 57-78 (1868)

JONES, A.W.: Altered ion transport in vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rats. Influences of aldosteron, norepinephrine and angiotensin. Circulat. Res. 33, 563-572 (1973)

JONES, A.W.: Reactivity of ion fluxes in rat aorta during hypertension and circulatory control. Fed. Proc. 33, 133-137 (1974a)

JONES, A.W.: Altered ion transport in large and small arteries from spontaneously hypertensive rats and the influence of calcium.
Circulat. Res. 34 u. 35 Suppl. I, 117-122 (1974b)

JUDY, W.V., WATANABE, A.M., HENRY, D.P., BESCH, H.R., MURPHY, W.R. and HOCKEL, G.M.: Sympathetic nerve activity: role in regulation of blood pressure in the spontaneously hypertensive rats.
Circulat. Res. 38 Suppl. II, 21-29 (1976)

KRIEGER, E.M.: Neurogenic hypertension in the rat.
Circulat. Res. 15, 511-521 (1964)

LAIS, L.T. and BRODY, M.J.: Mechanism of vascular hyperresponsiveness in the spontaneously hypertensive rats.
Circulat. Res. 36 u. 37 Suppl. I, 216-222 (1975)

LAIS, L.T., SHAFFER, A.R. and BRODY, M.J.: Neurogenic and humoral factors controlling vascular resistance in the spontaneously hypertensive rats.
Circulat. Res. 35, 764-774 (1974)

LJUNG, B., ÅBLAD, B., DAHLÖF, C., HENNING, M. and HULTBERG, E.: Impaired vasoconstrictor nerve function in spontaneously hypertensive rats after longterm treatment with propranolol and metoprolol.
Blood Vessels 12, 311-315 (1975)

LOUIS, W.J., KRAUSS, K.R., KOPIN, I.J. and SJOERDSMA, A.: Catecholamine metabolism in hypertensive rats.
Circulat. Res. 27, 589-594 (1970)

LUTZ, J.: Hämodynamische Eigenschaften und Gefäßreaktionen der intestinalen Strombahn.
Arch. Kreislaufforsch. 59, 99-152 (1969)

LUTZ, J. und HENRICH, H.: Gefäßkontraktion in situ bei druck- und stromstärkekonstanter Perfusion der intestinalen Strombahn und ihre Abhängigkeit vom Ausgangsdruck.
Pflügers Arch. 319, 68-81 (1970)

McGREGOR, D.D. and SMIRK, F.H.: Vascular responses in mesenteric arteries from genetic and renal hypertensive rats.
Amer. J. Physiol. 214, 1429-1433 (1968)

MENDLOWITZ, M.: Vascular reactivity in essential and renal hypertension in man.
Amer. Heart J. 73, 121-128 (1967)

MULVANY, M.J. and HALPERN, W.: Contractile properties of small arterial resistance vessels in spontaneously hypertensive and normotensive rats.
Circulat. Res. 41, 19-26 (1977)

NINOMIYA, J. and IRISAWA, H.: Aortic nervous activities in response to pulsatile and nonpulsatile pressure.
Amer. J. Physiol. 213, 1504-1511 (1967)

NOSAKA, S. and WANG, S.C.: Carotid sinus baroceptor functions in the spontaneously hypertensive rats.
Amer. J. Physiol. 222, 1079-1084 (1972)

OKAMOTO, K. and AOKI, K.: Development of a strain of spontaneously hypertensive rats.
Jap. Circulat. J. 27, 282-293 (1963)

OKAMOTO, K., NOSAKA, S., YAMORI, Y. and MATSUMOTO, M.: Participiation of neural factors in the pathogenesis of hypertension in the spontaneously hypertensive rat.
Jap. Heart J. 8, 168-180 (1967)

OVERBECK, H.W., PAMNANI, M.B., AKERA, T., BRODY, T.M. and HADDY, F.J.: Depressed function of a ouabain-sensitive potassium pump in blood vessels from renal hypertensive dogs.
Circulat. Res. 38 Suppl. II, 48-52 (1976)

PAGE, I.H.: Arterial hypertension in retrospect.
Circulat. Res. 34, 133-142 (1974)

PEIPER, U.: Zur Genese Traube-Heringscher Blutdruckschwankungen.
Arch. Kreislaufforsch. 40, 97-116 (1963)

PEIPER, U. und HAUCK, G.: Die efferenten Splanchnicusentladungen und ihre zeitliche Beziehung zu Blutdruckänderungen und Phrenicuspotentialen. Pflügers Arch. 273, 335-344 (1961)

PFEFFER, M.A. and FROHLICH, E.D.: Hemodynamic and myocardial function in young and old normotensive and spontaneously hypertensive rats. Circulat. Res. 32 u. 33 Suppl. I, 28-34 (1973)

PFEFFER, M.A., FROHLICH, E.D., PFEFFER, J.M. and WEISS, A.K.: Pathophysiological implications of the increased cardiac output of young spontaneously hypertensive rats. Circulat. Res. 34 u. 35 Suppl. I, 235-242 (1974)

RASCHER, W., MANN, J.F.E., SCHÖMIG, A., LÜTH, J.B. and DIETZ, R.: Evidence for a primary increase of peripheral resistance during the development of genetic hypertension in rats. Pflügers Arch. 373 Suppl., R 21 (1978)

RICHARDSON, D.R. and JOHNSON, P.C.: Changes in mesenteric capillary flow during norepinephrine infusion. Amer. J. Physiol. 219, 1317-1323 (1970)

ROSELL, S., INTAGLIETTA, M., TUMA, R.F. and ARFORS, K.E.: Microvascular flow velocity in cat omental adipose tissue as affected by sympathetic nerve stimulation. Acta physiol. scand. 92, 399-403 (1974)

RUSHMER, R.F., VAN CITHERS, R.L. und FRANKLIN, D.: Definition und Einteilung der verschiedenen Formen des Schocks. In: BOCK, K.D.: Schock, Pathogenese und Therapie. Springer, Berlin (1962)

SIEGENTHALER, W., VERAGUT, U. und WERNING, C.: Blutdruck In: SIEGENTHALER, W. (Hrsg.): Klinische Pathophysiologie. Thieme, Stuttgart, 572-592 (1973)

SIMON, G.: Altered venous function in hypertensive rats. Circulat. Res. 38, 412-418 (1976)

SIVERTSSON, R.: The hemodynamic importance of structural vascular changes in essential hypertension. Acta physiol. scand. 343, Suppl., (1970)

SMIRK, F.H.: The neurogenically maintained component in hypertension.
Circulat. Res. 27 Suppl. II, 55-63 (1970)

TOBIA, A.J., WALSH, G.M. and LEE, J.L.: Hemodynamic alterations in the young spontaneously hypertensive rat: Elevated total systemic and hindquarter vascular resistance.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 146, 670-673 (1974)

TOBIAN, L.: How sodium and the kidney relate to the hypertensive arteriole.
Fed. Proc. 33, 138-142 (1974)

WAYLAND, H. and JOHNSON, P.C.: Erythrocyte velocity measurements in microvessels by a two slit photometric method.
J. appl. Physiol. 22, 333-337 (1967)

WEI, J.W., JANIS, R.A. and DANIEL, E.E.: Calcium accumulation and enzymatic activities of subcellular fractions from aortas and ventricles of genetically hypertensive rats.
Circulat. Res. 39, 133-140 (1976)

WOLINSKY, H.: Long term effects of hypertension on the rat aortic wall and their relation to concurrent aging changes.
Circulat. Res. 30, 301-309 (1972)

L e b e n s l a u f

8.2.1954	geboren in Obernau am Main
1960 - 1964	Besuch der Grundschule in Sulzbach am Main
1964 - 1973	Besuch des Friedrich-Dessauer-Gymnasiums in Aschaffenburg (mathematisch-naturwissenschaftlicher Zweig)
1973	Abitur am Friedrich-Dessauer-Gymnasium in Aschaffenburg
1973	Beginn des Medizinstudiums an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg
1975	Ärztliche Vorprüfung
1980	Medizinisches Staatsexamen in Würzburg

Würzburg, den 29. Mai 1980

Michael Fries

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80